

# Το νέο πρόσωπο του Περιοδικού

Τα ΔΣ της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας (ΕΠΕ) και της Ελληνικής Βρογχολογικής Εταιρείας (ΕΒΕ) με απόφασή τους, μετά την επιθυμία αποχώρησης της Διευθύντριας Συντάξεως κ. Ν. Μαγκίνα, μου έκαναν την τιμή να μου αναθέσουν τη Διεύθυνση συντάξεως του επίσημου περιοδικού της ΕΠΕ και ΕΒΕ.

Στη θέση αυτή η κ. Μαγκίνα με επίπονες προσπάθειες και μακρά θητεία κατόρθωσε να αναβαθμίσει το περιοδικό ώστε να συμπεριλαμβάνεται στην ιατρική βάση ΙΑΤΡΟΤΕΚ και να χαιρεί εκτιμήσεως από την ευρύτερη ιατρική κοινότητα.

Η ανάληψη της εκδόσεως του περιοδικού στον εικοστό χρόνο συνεχούς κυκλοφορίας του, καθιστά επιτακτική πλέον την ανάγκη καταβολής συντονισμένων προσπαθειών για να βρει τη διεθνή θέση που του αξίζει και να συμπεριληφθεί στις διεθνείς βάσεις δεδομένων, όπως εκείνες του MEDLINE και του Scopus, και να αποκτήσει impact factor.

Για τους στόχους αυτούς είναι απαραίτητη η λήψη σχετικών μέτρων. Τέτοια είναι η συγκρότηση διεθνούς συντακτικής επιτροπής, η δημοσίευση των εργασιών και στα αγγλικά, η αναπροσαρμογή των οδηγιών προς τους συγγραφείς, η ταχεία κρίση των υποβαλλομένων εργασιών με την on line διακίνηση της αλληλογραφίας (επιλογή κριτών, επικοινωνία με τους συγγραφείς), η κατασκευή σχετικού site στο διαδίκτυο, η έμπειρη γραμματειακή υποστήριξη, η πέραν της έντυπης, και η on line εμφάνιση της ύλης του περιοδικού αμέσως μετά την αποδοχή της εργασίας και τη συντακτική μορφοποίησή της.

Η ύλη του περιοδικού θα περιλαμβάνει άρθρα συντάξεως (editorials) - συνήθως κατόπιν προσκλήσεως, ανασκοπήσεις (reviews), κυρίως θεματικές σειρές, πρωτότυπες δημοσιεύσεις κλινικής και βασικής έρευνας, περιορισμένο αριθμό ενδιαφερουσών περιπτώσεων (case reports) και γράμματα στον εκδότη (letters to the editor). Σχετικές οδηγίες προς τους συγγραφείς δημοσιεύονται στο πρώτο τεύχος του 2007.

Στην προσπάθεια αυτή είναι απαραίτητη η ουσιαστική συμβολή όλων με την αποστολή για δημοσίευση υψηλού επιπέδου εργασιών. Ήδη από το 2006 το περιοδικό εκδίδεται ανά τρίμηνο, γεγονός το οποίο θα μειώσει σημαντικά τα έξοδα αποστολής.

Οι βοηθοί συντάξεως (associate editors) θα έχουν βασικό ρόλο στην επιλογή των κριτών και στην αποδοχή των υποβαλλομένων εργασιών με σχετική εισήγηση στον Διευθυντή Συντάξεως.

Καλούνται όλοι οι συνάδελφοι να γνωστοποιούν εγκαίρως κάθε αλλαγή της διεύθυνσής τους με e-mail ή fax στη γραμματεία του περιοδικού (υπεύθυνη γραμματείας κ. Κατερίνα Αδαλή). Το σχετικό e-mail είναι [pneumon@hts.org.gr](mailto:pneumon@hts.org.gr) και το Tel.-Fax: (+30) 210.74.87.723. Το νέο, υπό κατασκευή, site του περιοδικού είναι [www.pneumon.org](http://www.pneumon.org).

**Δημοσθένης Μπούρος**  
Διευθυντής Συντάξεως  
Καθηγητής Πνευμονολογίας  
Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

# Η μέτρηση του ατομικού επιστημονικού έργου

## Δημοσθένης Μπούρος

Καθηγητής Πνευμονολογίας ΔΠΘ

### Λέξεις κλειδιά:

- H index
- citations
- δείκτης επιρροής
- επιστημονική έρευνα

Η αξιολόγηση του επιστημονικού έργου ενός επιστήμονα πανεπιστημίου ή ερευνητικού κέντρου, είναι πολυπαραγοντική. Η αξιολόγηση αυτή είναι απαραίτητη για την εκτίμηση και σύγκριση μεταξύ υποψηφίων, όπως για την εκλογή ενός μέλους ΔΕΠ, την εξέλιξή του ή τη χορηγία ερευνητικού πρωτοκόλλου (grant).

Ένα από τα αξιολογούμενα προσόντα είναι το δημοσιευμένο ερευνητικό έργο. Ο αριθμός των δημοσιεύσεων και ο αριθμός των αναφορών (citations) έχουν την ευρύτερη χρήση. Το διεθνώς καθιερωμένο μέσο για τέτοιες αναλύσεις είναι η βάση δεδομένων *Thompson ISI web of science* ([www.isiknowledge.com](http://www.isiknowledge.com)) και πρόσφατα το *Scopus* ([www.scopus.com](http://www.scopus.com)). Κατά τον αυτό τρόπο μπορεί να αξιολογηθούν, εκτός από μεμονωμένους επιστήμονες, και συγκεκριμένα τμήματα, π.χ., Ιατρικό Τμήμα ΔΠΘ ή ΑΠΘ, ακόμη και συγκεκριμένες κλινικές π.χ., Πνευμονολογική κλινική ΕΚΠΑ ή ΔΠΘ, ιδίως αν συγκριθεί ο αριθμός δημοσιεύσεων ανά μέλος ΔΕΠ. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι δύο βάσεις δεδομένων δίδουν διαφορετικό αριθμό αναφορών.<sup>1</sup>

Εκτός από τον συνολικό αριθμό δημοσιεύσεων, τον συνολικό αριθμό των αναφορών, τις δημοσιεύσεις σε περιοδικά με μεγάλο δείκτη επιρροής (impact factor) και τον αριθμό των δημοσιεύσεων τα τρία τελευταία χρόνια, αυξανόμενη είναι η χρήση ενός νέου δείκτη ποιοτικής αξιολόγησης του δημοσιευμένου έργου, του **H index**. Είναι εύκολος στο να προσδιορισθεί αφού είναι ο αριθμός των δημοσιεύσεων που η κάθε μία έχει τουλάχιστον τον ίδιο αριθμό αναφορών. Εισάγοντας το όνομα του ερευνητού στο Web of Science ή στο Scopus και ταξινομώντας τις εργασίες κατά φθίνουσα σειρά από την εργασία με τον μεγαλύτερο αριθμό αναφορών ευρίσκεται ο αριθμός που η εργασία έχει τον ίδιο η μεγαλύτερο αριθμό αναφορών. Έτσι αν κάποιος έχει **H index** 25 σημαίνει ότι έχει δημοσιεύσει τουλάχιστον 25 εργασίες που η κάθε μία έχει τουλάχιστον 25 αναφορές. Αντίθετα με τον impact factor, ο **H index** αναγνωρίζει ερευνητές με σημαντικές δημοσιεύσεις σε λιγότερο γνωστά περιοδικά. Ακόμη, αν κάποιος έχει δημοσιεύσει πολλές εργασίες, όμως έχει χαμηλό **H index**, σημαίνει ότι αυτές δεν έχουν επιρροή στον τομέα του, αντίθετα, αν κάποιος έχει μικρό αριθμό δημοσιεύσεων με μεγάλο **H index** σημαίνει ότι δεν δημοσιεύει πολύ όμως αυτές έχουν μεγάλη επιρροή στον τομέα του.<sup>2</sup>

Ειδικότερα, ο **H index** αυξάνεται με την ηλικία (age depended) και δεν ενδείκνυται για την αξιολόγηση του πρόσφατου έργου, το οποίο

### Αλληλογραφία:

Δημοσθένης Μπούρος  
Πνευμονολογική Κλινική  
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης  
681 00 Αλεξανδρούπολη  
Τηλ. / fax: 25510 76106  
e-mail: dbouros@yahoo.com

συνήθως δεν έχει πολλές παραπομπές. Επομένως είναι ένας καλός δείκτης κρίσεως ενός επιστήμονα στο δεύτερο ήμισυ της καριέρας του και όχι πριν από αυτό. Στις ΗΠΑ, για παράδειγμα, ο συνήθης *H index* για προαγωγή σε θέση αναπληρωτή καθηγητή στις θετικές επιστήμες είναι το 12 και για καθηγητή το 18. Ακόμη, η εισαγωγή στη National Academy of Sciences τυπικά απαιτεί *H index* 45 για έναν φυσικό

επιστήμονα. Γενικά, *H index* 20 μετά από 20 χρόνια επιστημονικής δραστηριότητας χαρακτηρίζει ένα επιτυχημένο επιστήμονα, ενώ *H index* 40 μετά από 20 χρόνια επιστημονικής δραστηριότητας χαρακτηρίζει ένα εξαιρετικό επιστήμονα που συνήθως ευρίσκεται σε κορυφαία πανεπιστήμια ή ερευνητικά κέντρα.

Στην Ελλάδα δύο καθηγητές Πνευμονολογίας Περιφερειακών Πανεπιστημίων και ένας Εντατικής Θερα-

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των διαφόρων κριτηρίων αξιολόγησης του ερευνητικού έργου.

Κριτήριο	Πλεονέκτημα	Μειονέκτημα
Ολικός αριθμός δημοσιεύσεων	Δείκτης παραγωγικότητας	Η ποιότητα ή η εμβέλεια δεν αντανακλώνται
Ολικός αριθμός αναφορών (citations)	Μετρά τον ολικό βαθμό επιρροής	Επηρεάζεται από λίγες δημοσιεύσεις με μεγάλο αριθμό αναφορών (big hits), δεν προσδιορίζει τη θέση του κρινόμενου ανάμεσα στους άλλους συγγραφείς, επηρεάζεται από άρθρα ανασκοπήσεων με μεγάλο αριθμό αναφορών (π.χ., guidelines). Δυσκολία αναζήτησης
Αναφορές ανά δημοσίευση	Σύγκριση ερευνητών με διαφορετική ηλικία	Ευνοεί τη χαμηλή παραγωγικότητα και υποεκτιμά τη μεγάλη παραγωγικότητα. Δυσκολία αναζήτησης
Αριθμός «σημαντικών δημοσιεύσεων» π.χ., >40 αναφορές	Αποφεύγει τα μειονεκτήματα των παραπάνω κριτηρίων, δίνει πληροφορίες για τη συνολική και σταθερή επιρροή του ερευνητή.	Αυθαίρετο κριτήριο που μπορεί να τροποποιείται ανάλογα με τον κρινόμενο, ιδίως σε ότι αφορά τον αριθμό των αναφορών σε σχέση με την ηλικία του κρινόμενου.
Αριθμός δημοσιεύσεων σε περιοδικά με υψηλό δείκτη επιρροής (impact factor), π.χ., >10	Ομοίως με το παραπάνω κριτήριο	Εξαρτάται από το γνωστικό αντικείμενο και τον δείκτη επιρροής των περιοδικών της ειδικότητας, δεν προσδιορίζει τη θέση του κρινόμενου ανάμεσα στους άλλους συγγραφείς,
Συνολικός δείκτης επιρροής των περιοδικών των δημοσιεύσεων	Δίνει πληροφορίες για τη συνολική ποιότητα των δημοσιεύσεων.	Εξαρτάται από τα εγγενή μειονεκτήματα του impact factor των περιοδικών, το γνωστικό αντικείμενο και τον συνήθη δείκτη επιρροής των περιοδικών της ειδικότητας, δεν προσδιορίζει τη θέση του κρινόμενου μεταξύ των άλλων συγγραφέων. Ο δείκτης επιρροής των περιοδικών μεταβάλλεται κατ' έτος.
Μέσος δείκτης επιρροής των περιοδικών των δημοσιεύσεων	Δίνει πληροφορίες για τη μέση ποιότητα των δημοσιεύσεων.	Ομοίως
H index	Μετρά την ευρύτερη επιρροή του έργου του κρινόμενου, αποφεύγει όλα τα μειονεκτήματα των άλλων κριτηρίων, μπορεί να προσδιορισθεί εύκολα από το ISI και το Scopus ιεραρχώντας τις δημοσιεύσεις ανάλογα με τον αριθμό των αναφορών, δίνει μια αδρή προσέγγιση του ολικού αριθμού των αναφορών.	Εξαρτάται από την ηλικία του κρινόμενου (age depended) και δεν ενδείκνυται για την αξιολόγηση του πρόσφατου έργου, το οποίο συνήθως δεν έχει πολλές παραπομπές.

πείας είχαν *H index* >20 και αναφορές >2000.

Τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα καθενός κριτηρίου φαίνονται στον πίνακα 1.

Συμπερασματικά, η αποτίμηση της επιστημονικής παραγωγικότητας ενός επιστήμονα είναι πολυπαραγοντική και δεν αντανακλάται σε έναν αριθμό. Πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη διάφοροι παράγοντες που επηρεάζουν τον impact factor και τον *H index*<sup>3-6</sup> και περιλαμβάνουν τις ιδιαιτερότητες κάθε επιστημονικού πεδίου, όπως ο μέσος αριθμός αναφορών ανά δημοσίευση σε κάθε γνωστικό αντικείμενο, ο αριθμός των επιστημόνων στο γνωστικό αντικείμενο και η φύση

του γνωστικού αντικείμενου (π.χ., βασική έρευνα, χειρουργική). Όμως και οι δύο δείκτες μπορεί να δώσουν μόνο μία αδρή προσέγγιση της παραγωγικότητας ενός επιστήμονα και πολλοί άλλοι παράγοντες πρέπει να συνεκτιμώνται για πλήρη αξιολόγηση. Πέραν αυτού, εάν το μεγαλύτερο μέρος του έργου ενός επιστήμονα είναι επικουρικό, και μάλιστα σε ένα αναγνωρισμένο ίδρυμα, θα επηρεάσει αναπόφευκτα και τον συνολικό δείκτη επιρροής.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε κείμενο στα αγγλικά).

# Έρευνα στην Πνευμονολογία στην Ελλάδα και η διεθνής της απήχηση

## ΚΙ Γουργουλιάνης

Καθηγητής Πνευμονολογίας και Αντιπρύτανης  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

### Λέξεις κλειδιά:

- Scopus
- Medline
- scientific research
- Greek pulmonology

Σκοπός του κειμένου που ακολουθεί είναι να προβληματίσει για το μέλλον της Πνευμονολογίας στη χώρα μας και όχι να αποδώσει ευθύνες ή να αξιολογήσει κλινικές ή νοσοκομεία. Για το σκοπό αυτό δεν θα αναφερθούν ονόματα συναδέλφων, ακόμα και αν είναι από αυτούς τους αρκετούς που έχουν επιτύχει να διακριθούν με τις δημοσιεύσεις τους στη διεθνή βιβλιογραφία. Ο αναγνώστης αυτού του άρθρου μπορεί και πρέπει να καταφύγει στο διαδίκτυο, στις σελίδες του Scopus, για να ενημερωθεί για τα πρόσωπα, τη δραστηριότητα των κλινικών και τα ερευνητικά τους ενδιαφέροντα.<sup>1</sup>

Η αναζήτηση που ακολουθεί έγινε τον Αύγουστο του 2006 και επομένως μέχρι τη δημοσίευση του άρθρου μπορεί να έχουν αλλάξει μερικά από τα δεδομένα. Όπως θα διαπιστώσετε όμως παρακάτω, το δύσκολο βήμα είναι η σωστή ανάπτυξη μιας κλινικής, μετά η ερευνητική της δραστηριότητα είναι περίπου αυτονόητη. Το Scopus είναι η μεγαλύτερη βάση περιλήψεων και βιβλιογραφικών αναφορών. Περιλαμβάνει 15.000 περιοδικά ενώ είναι καταχωρημένες περισσότερες από 28 εκατομμύρια περιλήψεις και 245 εκατομμύρια αναφορές. Τα 5.900 περιοδικά προέρχονται από τις Επιστήμες Ζωής και Υγείας και περιλαμβάνουν πλήρως τη βάση Ιατρικής Πληροφορίας Medline.

Η αναζήτηση αφορά στο χρονικό διάστημα από το 2000 έως και τον Αύγουστο του 2006. Το διάστημα αυτό δημοσιεύθηκαν από την Ελλάδα 2.110 εργασίες σε θέματα Πνευμονολογίας, που αντιστοιχούν σε ποσοστό 3% περίπου της συνολικής ερευνητικής δραστηριότητας που προέρχεται από την Ελλάδα. Οι περισσότερες δραστηριότητες ερευνητικές ομάδες από την Ελλάδα προέρχονται από το χώρο της Καρδιολογίας, της Επιδημιολογίας και της Ογκολογίας. Ο πλέον δραστήριος ερευνητής σε θέματα Πνευμονολογίας βρίσκεται στη 16<sup>η</sup> θέση της συνολικής κατάταξης των Ελλήνων ερευνητών, με βάση τον αριθμό των διεθνών δημοσιεύσεων.

Στους πέντε περισσότερο δραστήριους ερευνητές στο χώρο της Πνευμονολογίας, οι τρεις είναι καθηγητές Πνευμονολογίας περιφερικών Ιατρικών τμημάτων της χώρας. Ο πέμπτος είναι επίσης μέλος ΔΕΠ Πνευμονολογικής Κλινικής Περιφερικού Ιατρικού Τμήματος, ενώ ο πρώτος και ο έκτος είναι καθηγητές Εντατικής Θεραπείας. Τα περισσότερα άρθρα

### Αλληλογραφία:

ΚΙ Γουργουλιάνης  
Πνευμονολογική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας  
Παπακυριαζή 22, 412 22 Λάρισα  
Τηλ. 2410 682812  
e-mail: kgourg@med.uth.gr

είναι δημοσιευμένα στα περιοδικά Chest, European Respiratory Journal και Respiratory Medicine. Αρκετές δημοσιεύσεις, ιδιαίτερα σε θέματα Φυσιολογίας, Επιδημιολογίας και Λοιμώξεων, προέρχονται από συνεργασίες Πνευμονολόγων με τις αντίστοιχες ειδικότητες, με αποτέλεσμα αρκετοί συνάδελφοι αυτών των ειδικοτήτων να βρίσκονται σε υψηλές θέσεις στον κατάλογο των ερευνητών σε θέματα Πνευμονολογίας.

Η μελέτη των δημοσιευμένων εργασιών κατά αντικείμενο δείχνει μερικά ακόμα πολύ ενδιαφέροντα στοιχεία. Τα έτη 2000-2006 δημοσιεύθηκαν διεθνώς 27.664 εργασίες με θέμα το άσθμα, με κύριους ερευνητές τους Holgate ST, Barnes PS και Weiss ST. Τα δύο περιοδικά με τις περισσότερες δημοσιεύσεις σε θέματα άσθματος δεν ήταν πνευμονολογικά (Journal of Allergy and Clinical Immunology και Clinical Experimental Allergy). Οι δημοσιεύσεις αυτών των ετών με θέμα το άσθμα αποτελούσαν το 1/5 των συνολικών δημοσιεύσεων που βρίσκονται στο Scopus. Οι σημαντικότεροι ερευνητές συνολικά ήταν επίσης οι Holgate ST και Barnes PJ. Στο συνολικό αριθμό των άρθρων για το άσθμα, στα τρία πρώτα περιοδικά που δημοσιεύθηκαν οι εργασίες, βρίσκονταν δύο πνευμονολογικά: το Chest και το American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.

Εντύπωση προκαλεί ότι τα έτη 2000-2006 δημοσιεύθηκαν μόνο 6.228 δημοσιεύσεις με θέμα τη Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), ποσοστό περίπου 25% των εργασιών με θέμα το άσθμα. Όλες ήταν δημοσιευμένες σε έγκυρα διεθνή Πνευμονολογικά περιοδικά (Chest, Respiratory Medicine, European Respiratory Journal, Thorax και American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine). Κανένας Έλληνας ερευνητής δεν βρίσκεται στον κατάλογο με τους 100 σημαντικότερους ερευνητές στη ΧΑΠ και στο άσθμα.

Οι εργασίες με θέμα την εντατική θεραπεία ήταν περίπου όσες με θέμα το άσθμα (25.401). Τα περιοδικά στα οποία ήταν δημοσιευμένες οι περισσότερες δεν ανήκαν στο χώρο της Πνευμονολογίας (Critical Care Medicine, Intensive Care Medicine, Critical Care, Pediatric Critical Care, Pediatrics, Journal of Hospital Infection κ.λπ.). Ο πρώτος Έλληνας στον κατάλογο των πιο δραστήριων ερευνητών στο αντικείμενο αυτό βρίσκεται στην 95<sup>η</sup> θέση.

Αντίστοιχα με την εντατική θεραπεία είναι τα αποτελέσματα αναζήτησης στον καρκίνο του πνεύμονα. Η αναζήτηση έδειξε 29.058 εργασίες. Τα συνηθέστερα

περιοδικά στα οποία δημοσιεύθηκαν ήταν τα Lung Cancer, Cancer Research, Clinical Cancer Research, International Journal of Cancer. Ο πρώτος Έλληνας που συναντάται στον κατάλογο των ερευνητών βρίσκεται στην 72<sup>η</sup> θέση και δυστυχώς δεν είναι πνευμονολόγος. Περισσότερες από 20.500 εργασίες βρέθηκαν με αντικείμενο τη φυματίωση και 17.985 με αντικείμενο την πνευμονία. Κανένας Έλληνας ερευνητής δεν βρέθηκε στον κατάλογο των 100 σημαντικότερων ερευνητών σε κάθε αντικείμενο.

Η αναζήτηση ολοκληρώνεται με δύο άλλα αντικείμενα με περιορισμένο αριθμό εργασιών. Βρέθηκαν 2.122 εργασίες με θέμα τα διάμεσα νοσήματα. Οι περισσότερες ήταν δημοσιευμένες σε πνευμονολογικά περιοδικά (Chest, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, European Respiratory Journal). Οι σημαντικότεροι ερευνητές διεθνώς ήταν οι Colby TV και Du Bois RM, ενώ βρίσκεται στην 39<sup>η</sup> θέση ο πρώτος Έλληνας ερευνητής. Βρέθηκαν επίσης 3.078 εργασίες με θέμα τα νοσήματα του υπεζωκότα, δημοσιευμένες συχνότερα στα περιοδικά Chest, Annals of Thoracic Surgery, Lung Cancer. Με μεγάλη διαφορά σημαντικότερος ερευνητής ήταν ο RW Light, ενώ με έκπληξη διαπιστώνει κανένας ότι τρεις Έλληνες ερευνητές βρίσκονται στις πρώτες 100 θέσεις, εκ των οποίων οι δύο στις πρώτες 20 θέσεις.

Ο αναγνώστης, ειδικός ή ειδικευόμενος πνευμονολόγος, μπορεί να βγάλει μετά την παράθεση των παραπάνω στοιχείων τα δικά του συμπεράσματα. Η πνευμονολογία στην Ελλάδα βρίσκεται σε ανοδική πορεία. Δραστήριες πνευμονολογικές κλινικές έχουν δημιουργηθεί στις περισσότερες Ιατρικές Σχολές της Περιφέρειας. Παγκόσμια, αλλά και στην Ελλάδα, πρέπει να αναπτυχθεί η έρευνα σε κατεχογήν πνευμονολογικά αντικείμενα, όπως η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια. Εστιασμένα ερευνητικά αντικείμενα, όπως τα νοσήματα του υπεζωκότα και τα διάμεσα νοσήματα, που αναπτύχθηκαν επαρκώς στην Ελλάδα πρέπει να ενισχυθούν ακόμα περισσότερο, έτσι ώστε να αποτελέσουν αιχμές έρευνας και πόλους έλξης ακόμα και ξένων ερευνητών στη χώρα μας. Το άσθμα, η φυματίωση και η εντατική θεραπεία αποτελούν περίπου με βάση τον αριθμό των δημοσιευμένων εργασιών ισότιμα ερευνητικά αντικείμενα. Ιδιαίτερη συζήτηση πρέπει να γίνει για τον καρκίνο πνεύμονα, ο οποίος φαίνεται ότι στην Ελλάδα δεν αποτελεί κύριο αντικείμενο έρευνας των Πνευμονολόγων.

Χωρίς κανένας να αδιαφορεί για το σημαντικό κλινικό έργο που γίνεται στις πνευμονολογικές κλινικές της χώρας, ας συνεργασθούμε για την καλύτερη εκπαίδευση των ειδικευομένων στην κλινική πράξη και στον ερευνητικό τομέα. Η Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία αλλά και Πνευμονολογικές κλινικές έχουν αποκτήσει ήδη σημαντική εμπειρία. Προσωπικές απόψεις για τη συνάφεια της Πνευμονολογίας με άλλες ειδικότητες μπορούν να επανεξετασθούν από την προσεκτική

μελέτη των δεδομένων της διεθνούς βιβλιογραφίας. Είναι σημαντικό για όσους καθορίζουν το μέλλον της Πνευμονολογίας να προβλέπουν τις εξελίξεις. Η αναζήτηση και η αξιολόγηση των δεδομένων, όπως βρίσκονται σε διεθνείς βάσεις δεδομένων, όπως το Scopus, συμβάλει σε αυτό.

#### **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. [www.scopus.com](http://www.scopus.com)

# Γυναίκα και κάπνισμα

**Γεωργία Γ. Πίτσιου<sup>1</sup>,  
Παρασκευή Αργυροπούλου-Πατάκα<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Δρ, Επιμελήτρια Πνευμονολογίας,

<sup>2</sup> Αναπλ. Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Μονάδα Αναπνευστικής Ανεπάρκειας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσ/νίκης, Γ.Ν. «Γ. Παπανικολάου»

### Λέξεις κλειδιά:

- Κάπνισμα
- Γυναίκες
- Νοσήματα
- Θνητότητα
- Μητέρα

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ.** Το κάπνισμα αποτελεί τη σημαντικότερη αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στο γυναικείο φύλο, η οποία μπορεί να προληφθεί. Στα προσεχή χρόνια αναμένεται μεγέθυνση του προβλήματος, που θα επηρεάσει περισσότερο τις γυναίκες στις αναπτυσσόμενες χώρες. Τα δύο φύλα διαφοροποιούνται στην καπνιστική συμπεριφορά και στα κίνητρα διακοπής. Οι γυναίκες προσβάλλονται από τα ίδια σχετιζόμενα με το κάπνισμα νοσήματα, όπως οι άντρες: καρκίνο του πνεύμονα, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και καρδιαγγειακά νοσήματα. Επιπλέον, υπάρχουν κάποιες ειδικότερες βλαπτικές επιδράσεις που αφορούν στο γυναικείο φύλο. Στην ευαίσθητη περίοδο της εγκυμοσύνης, το κάπνισμα της μητέρας έχει αρνητική επίδραση στην έκβαση της κύησης και στη μετέπειτα υγεία του νεογνού και παιδιού. Επίσης, το κάπνισμα επηρεάζει σημαντικά τη γυναικεία γονιμότητα και ενοχοποιείται για πρόκληση οστεοπόρωσης στην εμμηνόπαυση. Για τον περιορισμό της επιδημίας του καπνίσματος και των σχετιζόμενων με το κάπνισμα νοσημάτων στις γυναίκες, είναι αναγκαία η άμεση λήψη μέτρων. *Πνεύμων 2007, 20(1):27-34.*

## Η ΠΑΓΚΟΣΜΙΑ ΕΚΤΑΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΟΣ

Το κάπνισμα αποτελεί τη σημαντικότερη αιτία νόσων και θανάτου στις γυναίκες, η οποία μπορεί να προληφθεί. Ποσοστό 12% των γυναικών παγκοσμίως καπνίζουν. Σύμφωνα με την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας,<sup>1</sup> υπολογίζεται ότι 200 εκατομμύρια γυναίκες καπνίζουν παγκοσμίως. Εάν η παρούσα τάση συνεχιστεί, ο αριθμός των καπνιστριών σχεδόν θα τριπλασιαστεί στην επόμενη γενιά και ως το 2025 θα υπάρχουν 500 εκατομμύρια καπνίστριες γυναίκες. Από αυτές, περισσότερες από 200 εκατομμύρια θα πεθάνουν πρόωρα από νοσήματα σχετιζόμενα με το κάπνισμα. Η μεγαλύτερη αύξηση θα παρατηρηθεί στις αναπτυσσόμενες χώρες, όπου ο τρέχων ρυθμός αύξησης του 7% υπολογίζεται να φτάσει το 20% μέχρι το 2025. Αν και τα συνολικά ποσοστά χρήσης καπνού από τις γυναίκες είναι χαμηλότερα σχετικά με τους άντρες, δεν επιτρέπεται εφησυχασμός. Άλλωστε, η τάση αυτή δεν αντανακλά γνώση των βλαβερών επιπτώσεων του καπνού στην υγεία των γυναικών, αλλά περισσότερο κοινωνικές παραδόσεις και χαμηλότερες οικονομικές δυνατότητες των γυναικών κατά περιοχές.<sup>2</sup>

### Αλληλογραφία:

Δρ. Γεωργία Γ. Πίτσιου  
Καρυάτιδων 9  
Πεύκα, 57010  
Θεσσαλονίκη  
Τηλ: 2310 350178, 2310 350265  
697 2018777  
fax: 2310 358477  
e-mail: gpitsiou@yahoo.gr



Τα πρόσφατα στοιχεία για την επίπτωση της καπνιστικής συνήθειας στους ενήλικες στην Ελλάδα είναι επίσης απογοητευτικά. Όπως έχει βρεθεί, το 37,6% των ενηλίκων στην Ελλάδα καπνίζει. Η μελέτη ΑΤΤΙCΑ, που έχει διεξαχθεί το 2002 για την επιδημιολογία των παραγόντων κινδύνου για τα καρδιαγγειακά επεισόδια στην Ελλάδα, έδειξε ότι το 55% των αντρών και το 46,5% των γυναικών ηλικίας 35-44 ετών είναι καπνιστές (>5 τσιγάρα/ημέρα) [Σχήμα 1].<sup>3</sup>

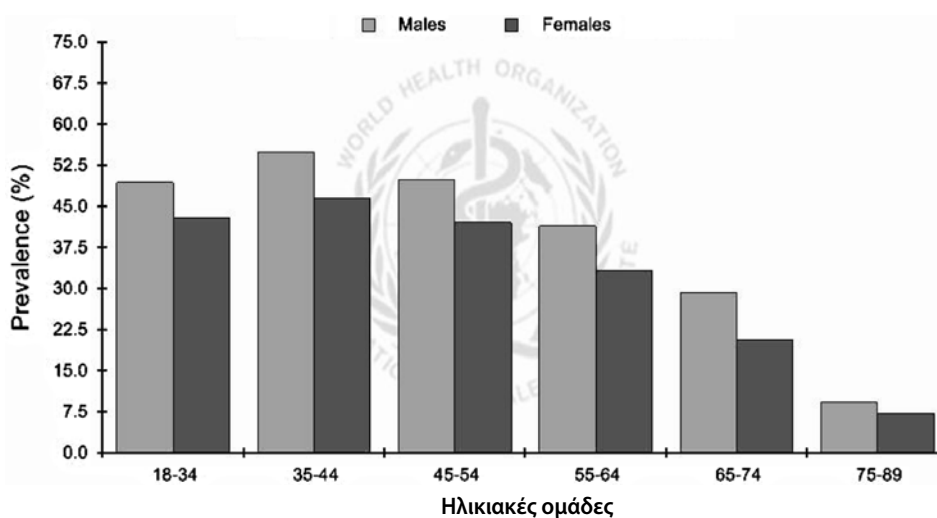
Στη δεκαετία του 1990 παρατηρήθηκε πτώση στα ποσοστά χρήσης καπνού μεταξύ ενηλίκων γυναικών, αλλά ταυτόχρονα, σημειώθηκε μεγάλη αύξηση των καπνιστριών μεταξύ των έφηβων κοριτσιών, με αποτέλεσμα να χαθεί η προηγούμενη πρόοδος. Σχετικά με το μορφωτικό επίπεδο, τα ποσοστά της καπνιστικής συνήθειας μεταξύ γυναικών που έχουν μόνο στοιχειώδη εκπαίδευση είναι τρεις φορές υψηλότερα από αυτά γυναικών με πανεπιστημιακή εκπαίδευση. Σχεδόν όλες οι γυναίκες που καπνίζουν ξεκινούν στην ηλικία της εφηβείας, και περίπου το 30% των έφηβων μαθητριών αναφέρουν χρήση καπνού τις προηγούμενες 30 ημέρες.<sup>4</sup>

Η σχετιζόμενη με το κάπνισμα νοσηρότητα έχει αυξηθεί δραματικά το τελευταίο μισό του αιώνα. Από τη δεκαετία του 1950 παρατηρήθηκε 600% αύξηση των θανάτων από καρκίνο πνεύμονα στις γυναίκες. Ο καρκίνος πνεύμονα ευθύνονταν για το 3% των θανάτων από καρκίνο στις γυναίκες το 1950, ενώ το 2000

το αντίστοιχο ποσοστό αγγίζει το 25%.<sup>5</sup> Συγκεκριμένα, το 2000, περισσότερες γυναίκες πέθαναν από καρκίνο πνεύμονα παρά από καρκίνο μαστού, μήτρας και ωοθηκών, αθροιστικά. Αν λάβουμε υπόψη μας το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ της έκθεσης στον καπνό και της ανάπτυξης καρκίνου πνεύμονα, είναι πιθανόν ότι στις επόμενες δεκαετίες τα ποσοστά καρκίνου πνεύμονα στις γυναίκες θα υπερβούν τα αντίστοιχα των αντρών.

Στη δεκαετία του 1960, όταν άρχισε να γίνεται ευρύτερα γνωστός ο κίνδυνος καρκινογένεσης από το κάπνισμα, η βιομηχανία του καπνού ξεκίνησε την παραγωγή τσιγάρων με χαμηλή περιεκτικότητα πίσσας, τα οποία προωθούσε όχι ως πιο υγιεινά, αλλά ως πιο "ελαφρά", "μαλακά" ή και "αναζωογονητικά". Η παραγωγή των νέων τσιγάρων απευθύνονταν κυρίως στις γυναίκες και, όπως έγινε και με τη χρήση φίλτρου στα τσιγάρα, οι γυναίκες έγιναν η πλειοψηφία των καταναλωτών - το 1983 τρεις φορές περισσότερες γυναίκες κάπνιζαν "ελαφρά" τσιγάρα. Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, 48% των καπνιστριών γυναικών καπνίζουν "ελαφρά", συγκριτικά με το 32% των αντρών καπνιστών. Η χρήση των "ελαφρών" τσιγάρων αυξάνεται με την ηλικία. Στην κρίσιμη ηλικιακή ομάδα των 45-64 ετών, το 60% των γυναικών καπνίζουν "ελαφρά" τσιγάρα, σε σύγκριση με το 33% των αντρών καπνιστών.<sup>6</sup>

Η προώθηση των προϊόντων καπνού στην αγορά από τις καπνοβιομηχανίες αποτελεί σημαντικό πα-



\*Στοιχεία από τη βιβλιογραφική παραπομπή 3

**ΣΧΗΜΑ 1.** Επίπτωση καπνιστικής συνήθειας στην Ελλάδα κατά ηλικιακή ομάδα στα δύο φύλα, σύμφωνα με τα στοιχεία της WHO\*.

ράγοντα που επηρεάζει σημαντικά και αυξάνει την υιοθέτηση της καπνιστικής συνήθειας από κορίτσια εφηβικής ηλικίας. Η διαφημιστική εκστρατεία του καπνού συνδυάζει επιδέξια το κάπνισμα με επιθυμητές αξίες των γυναικών, όπως ανεξαρτησία, αυτοπεποίθηση, έλεγχο βάρους, μείωση του άγχους, κοινωνική πρόοδο, προσωπική γοητεία, αυτονομία, νεότητα, ευτυχία και τέλος, δυναμικό και δραστήριο τρόπο ζωής. Όμως, από βιολογική άποψη, οι γυναίκες είναι ιδιαίτερα ευπαθείς στη βλαπτική επίδραση του καπνού. Το κάπνισμα αποτελεί σημαντικό κίνδυνο για την υγεία των γυναικών, ειδικά κατά την αναπαραγωγική ηλικία, κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης.<sup>7</sup>

Το κάπνισμα στη διάρκεια της εγκυμοσύνης παραμένει ένα μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας, παρά την αυξημένη γνώση των βλαπτικών επιπτώσεων του καπνού στο έμβρυο και στην έκβαση της κύησης. Αν και τα ποσοστά του καπνίσματος μεταξύ εγκύων γυναικών τείνουν να ελαττωθούν τα τελευταία χρόνια, ένας σημαντικός αριθμός γυναικών συνεχίζει να καπνίζει στη διάρκεια της εγκυμοσύνης και μόνο το ένα τρίτο των γυναικών που διακόπτουν το κάπνισμα στην εγκυμοσύνη διατηρούν την αποχή ένα χρόνο μετά τον τοκετό.<sup>4</sup>

## ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗ ΔΙΑΚΟΠΗ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ ΣΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ

Από πολλές κλινικές μελέτες φαίνεται ότι ο ρυθμός διακοπής του καπνίσματος στις γυναίκες είναι μικρότερος σε σχέση με τους άντρες.<sup>8</sup> Εντούτοις, δεν είναι ξεκάθαρο εάν αυτό συμβαίνει επειδή οι γυναίκες σπανιότερα επιχειρούν να διακόψουν το κάπνισμα ή διότι όταν αποπειραθούν, είναι λιγότερο πιθανόν να διατηρήσουν την αποχή. Η διαφορά στα δύο φύλα είναι ακόμα μεγαλύτερη σε σειρές όπου χρησιμοποιείται για τη διακοπή μόνο θεραπεία υποκατάστασης με νικοτίνη. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι οι γυναίκες ενδεχομένως επωφελούνται λιγότερο από τη θεραπεία με υποκατάστατα νικοτίνης, αν και η διαφορά αυτή εξαρτάται από τη συγκεκριμένη μορφή σκευάσματος νικοτίνης (εισπνεόμενη σε σχέση με τη μαστίχα). Η χρήση άλλων φαρμακευτικών σκευασμάτων, όπως η υδροχλωρική βουπροπιόνη, για τη διακοπή του καπνίσματος στις γυναίκες, μπορεί να αναστρέψει την κακή έκβαση, δίνοντας ποσοστά επιτυχίας ανάλογα με αυτά των αντρών καπνιστών. Για κάθε μορφή

φαρμακευτικής θεραπείας που θα χρησιμοποιηθεί, τα ποσοστά επιτυχίας στις γυναίκες αυξάνονται σημαντικά όταν η θεραπεία συμπληρώνεται από συμβουλευτική παρέμβαση συμπεριφοράς.

Οι λόγοι για τους οποίους καπνίζουν οι γυναίκες διαφέρουν σημαντικά από αυτούς των αντρών (Πίνακας 1), σύμφωνα με στοιχεία της Αμερικάνικης Ακαδημίας Οικογενειακών Ιατρών.<sup>9</sup> Εντούτοις, λίγες διαφορές υπάρχουν μεταξύ των δύο φύλων στα κίνητρα για τη διακοπή του καπνίσματος. Στη συντριπτική πλειοψηφία "η ανησυχία για τις βλαβερές συνέπειες στην υγεία" αποτελεί το βασικό κίνητρο για τη διακοπή και στις δύο ομάδες των ερωτηθέντων (Πίνακας 2). Δύο βασικά εμπόδια για τη διακοπή (που αποτελούν και συχνούς λόγους υποτροπών) για πολλές γυναίκες που ρωτήθηκαν είναι η αντιμετώπιση του καθημερινού άγχους και ο φόβος για αύξηση του βάρους τους (Πίνακας 3).

Επιπλέον, για τις γυναίκες που επιθυμούν να διακόψουν το κάπνισμα, η σωστή επιλογή της ημερομηνίας διακοπής σε σχέση με τον καταμήνιο κύκλο μπορεί να επηρεάσει την επιτυχία της προσπάθειας.<sup>10</sup> Γυναίκες που διακόπτουν το κάπνισμα στη δεύτερη (εκκριτική) φάση του καταμήνιου κύκλου βιώνουν εντονότερα τα στερητικά συμπτώματα της νικοτίνης και αναφέρουν σε υψηλότερο ποσοστό συμπτώματα κατάθλιψης,

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** Διαφορές των δύο φύλων στους λόγους για τους οποίους καπνίζουν\*

"Γιατί καπνίζετε?"	Άντρες %	Γυναίκες %
Το κάπνισμα είναι ευχάριστο και χαλαρωτικό	62,9	74,4
Ανάβω τσιγάρο όταν είμαι αναστατωμένος/η	77,3	90,2
Όταν τελειώνουν τα τσιγάρα το βρίσκω ανυπόφορο μέχρι να προμηθευτώ άλλα	55,4	72,7
Μέρος της ευχαρίστησης του καπνίσματος προέρχεται από τη διαδικασία του ανάμματος ενός τσιγάρου	9,2	16,4
Όταν βιώσω "χάλια" ή θέλω να ξεχάσω προβλήματα και φροντίδες, καπνίζω ένα τσιγάρο	46,9	70,5
Νιώσω έντονη επιθυμία για ένα τσιγάρο όταν έχω ώρα να καπνίσω	64	76,6
Νιώσω ενοχές που καπνίζω	61,7	77,2

\*Στοιχεία από τη βιβλιογραφική παραπομπή 9

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.** Κίνητρα για τη διακοπή του καπνίσματος στα δύο φύλα\*

<b>“Για ποιο λόγο θέλετε να διακόψετε το κάπνισμα?”</b>	<b>Άντρες %</b>	<b>Γυναίκες %</b>
Πίεση από οικογένεια/φίλους	41,9	37,6
Ανησυχία για τις βλαβερές συνέπειες στην υγεία	80,9	80,8
Πίεση από το γιατρό τους	17,6	21,6
Πρόσφατη μεταβολή στην κατάσταση της υγείας τους	16,1	18,1
Κόστος των τσιγάρων	37,4	42
Άσχημη μυρωδιά του καπνού	24,1	33,4
“Το τσιγάρο ελέγχει τη ζωή μου”	36,2	38,2

\*Στοιχεία από τη βιβλιογραφική παραπομπή 9

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3.** Λόγοι που αναγνωρίζονται ως βασικά εμπόδια στην προσπάθεια διακοπής του καπνίσματος στα δύο φύλα\*

<b>Εμπόδια στη διακοπή</b>	<b>Άντρες %</b>	<b>Γυναίκες %</b>
Το κάπνισμα ανακουφίζει το καθημερινό άγχος	55	63,1
Συγκατοίκηση με άτομο που ακόμα καπνίζει	16,5	20,5
Φόβος για αύξηση βάρους	14,6	41,1
Ανυπόφορα στερητικά συμπτώματα	45,5	41
Φόβος αποτυχίας	10,7	17,5
Κάπνισμα σε κοινωνικές συναναστροφές	17,7	24,3
Ευχαρίστηση: “απολαμβάνω το κάπνισμα”	48	45,8

\*Στοιχεία από τη βιβλιογραφική παραπομπή 9

αρνητικής διάθεσης και ευερεθιστότητας. Επίσης, η χρήση διαδερμικής νικοτίνης (patch) φαίνεται να είναι περισσότερο αποτελεσματική στην όψιμη εκκριτική, παρά στην παραγωγική πρώτη φάση της έμμηνου ρύσης, για την ελάττωση των στερητικών και των προεμμηνουρσιακών συμπτωμάτων (πόνος και κατακράτηση υγρών) στις γυναίκες που είναι σε διαδικασία διακοπής του καπνίσματος.<sup>11</sup>

Μία πιθανή ερμηνεία για τη διαφορετική ανταπόκριση στις δύο φάσεις του καταμήνιου κύκλου μπορεί να έγκειται τις διακυμάνσεις των ορμονών. Η συγκέντρωση των κυκλοφορούντων ορμονών του θήλεος εξαρτάται από τη φάση του καταμήνιου κύκλου. Τα επίπεδα των οιστρογόνων αυξάνονται κατά τη διάρκεια της παραγωγικής φάσης, ενώ τα επίπεδα της προγεστερόνης είναι χαμηλά κατά την παραγωγική φάση

και φτάνουν στο μέγιστο στη μεσοεκκριτική φάση. Μελέτες<sup>12</sup> δείχνουν ότι στοιχεία του ντοπαμινεργικού συστήματος (υποδοχείς, μεταβιβαστές αλλά και η ίδια η ντοπαμίνη), που αποτελεί την οδό της “ανταμοιβής” και ενέχεται στον εθισμό της νικοτίνης, παρουσιάζουν διακυμάνσεις που συμπίπτουν με τις μέγιστες συγκεντρώσεις της οιστραδιόλης και της προγεστερόνης στο πλάσμα. Επομένως, είναι πιθανόν ότι η σύνθεση των κυκλοφορούντων γυναικείων ορμονών κατά τη διάρκεια της παραγωγικής φάσης του καταμήνιου κύκλου ασκεί προστατευτική δράση έναντι των στερητικών συμπτωμάτων μετά την απόσυρση της νικοτίνης.

## ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΚΑΙ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΤΩΝ ΓΥΝΑΙΚΩΝ

Η σχετιζόμενη με το κάπνισμα νοσηρότητα στις γυναίκες συνδέεται με πλειάδα νοσημάτων που μπορεί να προληφθούν. Η αρνητική επίδραση του καπνού στην υγεία εκτείνεται από την επίπτωση στην ανάπτυξη του εμβρύου και την ακόλουθη προδιάθεση για εμφάνιση συμπτωματολογίας από το αναπνευστικό, μέχρι την επίδραση στην πορεία διαφόρων νοσημάτων από άλλα συστήματα.

Ο ετήσιος κίνδυνος θανάτου σε γυναίκες που συνεχίζουν να καπνίζουν σχεδόν διπλασιάζεται, σε σχέση με τα άτομα που δεν έχουν ποτέ καπνίσει, σε όλες τις ηλικιακές ομάδες από 45 έως 74 ετών.<sup>4</sup>

### ι. Αρνητική επίδραση στη γυναικεία γονιμότητα

Το κάπνισμα έχει αποδειχτεί πως ασκεί αρνητικές επιδράσεις σε πολλούς ανεξάρτητους παράγοντες της αναπαραγωγικής ικανότητας των γυναικών, όπως στη λειτουργία της σάλπιγγας και των ωοθηκών, καθώς και στην παραγωγή ωοκυττάρων.<sup>13</sup> Κλινική επίπτωση των παραπάνω είναι ο αυξημένος κίνδυνος για έκτοπη κύηση και αυτόματη έκτρωση, ειδικά σε μεγαλύτερες ηλικίες.

Ο κίνδυνος για έκτοπη κύηση είναι σχεδόν διπλάσιος στις γυναίκες που καπνίζουν. Μελέτες σε ζώα δείχνουν πως η νικοτίνη επιδρά στην κινητικότητα της σάλπιγγας,<sup>14</sup> και αυτό μπορεί να συμβάλει στην αυξημένη πιθανότητα για έκτοπη κύηση.

Ο αυξημένος κίνδυνος των καπνιστριών για αυτόματη έκτρωση έγινε περισσότερο εμφανής σε μελέτες γυναικών που υποβάλλονται σε υποβοηθούμενη γονιμοποίηση. Σε μία μελέτη,<sup>15</sup> η πιθανότητα για αυ-

τόματη έκτρωση φτάνει το 73% στις καπνίστριες, ενώ σε γυναίκες που δεν καπνίζουν το ποσοστό είναι 24%. Η διαφορά αυτή παρατηρήθηκε παρά τον απόλυτα ελεγχόμενο ρυθμό γονιμοποίησης και εμφύτευσης ωαρίων.

Η νικοτίνη, καθώς και άλλα συστατικά του καπνού, ασκούν παρατεταμένη και δοσοεξαρτώμενη βλαπτική επίδραση στις ωοθήκες, αναστέλλοντας τη δραστηριότητα της αρωματάσης της κοκκιάδους στιβάδας, με αποτέλεσμα ελαττωμένη σύνθεση των οιστρογόνων. Επιπρόσθετα, οι πολυκυκλικοί υδρογονάνθρακες που περιέχονται στον καπνό, είναι δυνητικοί επαγωγείς του κυτοχρώματος P450, το οποίο είναι υπεύθυνο για το μεταβολισμό των στεροειδών ορμονών, με αποτέλεσμα ταχύτερη απομάκρυνση της οιστραδιόλης.<sup>16</sup>

Το κάπνισμα έχει συνδεθεί με καθυστέρηση στο χρόνο της σύλληψης, η οποία είναι περισσότερο εμφανής σε γυναίκες που υποβάλλονται σε υποβοηθούμενη γονιμοποίηση (κατά μέσο όρο καθυστέρηση δύο μηνών).<sup>17</sup> Κάπνισμα ενός πακέτου την ημέρα και έναρξη της καπνιστικής συνήθειας πριν την ηλικία των 18 ετών συνοδεύονται με μεγαλύτερη αύξηση του κινδύνου για υπογονιμότητα, γεγονός που υποδηλώνει τη δοσοεξαρτώμενη επίδραση στη γυναικεία γονιμότητα. Επιπλέον, οι βαριές καπνίστριες παρουσιάζουν διαταραχές στην έμμηνο ρύση και εμφανίζουν κατά 67% υψηλότερη πιθανότητα για ανώμαλες μητρορραγίες.<sup>18</sup> Εξαιτίας της αντι-οιστρογόνου δράσης της νικοτίνης, οι καπνίστριες έχουν, επίσης, πρωιμότερη έναρξη της εμμηνοπάυσης (περίπου κατά δύο έτη), σε σχέση με τις μη καπνίστριες.

## ii. Αρνητική επίδραση στην έκβαση της κύησης

Το κάπνισμα στη διάρκεια της εγκυμοσύνης σχετίζεται με συνολική αύξηση της περιγεννητικής θνησιμότητας. Το μονοξείδιο του άνθρακα και η νικοτίνη είναι τα κύρια παράγωγα του καπνού που φαίνεται πως ευθύνονται για την αρνητική επίδραση στην έκβαση της κύησης.

Το κάπνισμα της μητέρας συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου, νεογνά με χαμηλό βάρος γέννησης, πρόωρο τοκετό και μαιευτικές επιπλοκές, όπως πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα, προδρομικό πλακούντα και πρόωρη ρήξη των υμένων.<sup>19</sup> Το κάπνισμα στη διάρκεια της εγκυμοσύνης ευθύνεται για ποσοστό 15% όλων των πρόωρων τοκετών και μέχρι 150% αύξηση

της συνολικής περιγεννητικής θνησιμότητας.

Οι αναπνευστικές κινήσεις του εμβρύου μέσα στη μήτρα είναι απαραίτητες για τη φυσιολογική ανάπτυξη και δομική ωρίμανση των εμβρυϊκών πνευμόνων. Μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η έκθεση στον καπνό τσιγάρου στη διάρκεια της εγκυμοσύνης οδηγεί σε ελάττωση των αναπνευστικών κινήσεων του εμβρύου.<sup>20</sup> Η παρατεταμένη απουσία ή ελάττωση των αναπνευστικών κινήσεων στο έμβρυο είναι πιθανόν να οδηγήσει σε υποπλασία των πνευμόνων. Αυτές οι παρατηρήσεις μπορεί να έχουν εφαρμογή και στον άνθρωπο, αφού η νικοτίνη προκαλεί ελάττωση της συχνότητας των αναπνευστικών κινήσεων, σε φυσιολογικές και παθολογικές εγκυμοσύνες.<sup>21</sup>

Στις αναπτυγμένες χώρες, το κάπνισμα αποτελεί μείζονα παράγοντα για νεογνά με χαμηλό βάρος γέννησης. Η ιστολογική εξέταση πλακούντων από καπνίστριες μητέρες δείχνει αλλοιώσεις, όπως ελάττωση της επιφάνειας των εμβρυϊκών τριχοειδών καθώς και ελάττωση του όγκου των μεσολάχιων διαστημάτων.<sup>22</sup> Οι μορφολογικές αυτές αλλοιώσεις προκαλούν ελάττωση της διάχυσης του οξυγόνου μέσω του πλακούντα με αποτέλεσμα το έμβρυο να αναπτύσσεται σε συνθήκες χρόνιας υποξίας. Υπολογίζεται ότι κάθε τσιγάρο την ημέρα που καπνίζει η έγκυος μητέρα αντιστοιχεί σε ελάττωση του βάρους γέννησης κατά 10-15 γραμμάρια. Εντούτοις, η ελάττωση που προκαλείται δεν είναι γραμμική. Μεγάλη ελάττωση στο βάρος του εμβρύου μπορεί να προκληθεί και σε χαμηλά επίπεδα έκθεσης σε νικοτίνη. Γι'αυτό, το όφελος που έχει το έμβρυο από την ελάττωση του αριθμού των τσιγάρων που καπνίζει η έγκυος μητέρα είναι μικρό συγκριτικά με το αντίστοιχο όφελος που προκύπτει από την ολοκληρωτική διακοπή του καπνίσματος στη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

## iii. Αρνητική επίδραση στο νεογνό και την παιδική ηλικία

Βρέφη από καπνίστριες μητέρες αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο για αιφνίδιο θάνατο (sudden infant death syndrome). Η έκθεση του βρέφους μετά τον τοκετό στον καπνό τσιγάρου του περιβάλλοντος προκαλεί περαιτέρω αύξηση του κινδύνου.<sup>23</sup> Η συσχέτιση είναι δοσοεξαρτώμενη και θεωρείται σχεδόν απόλυτα αιτιολογική. Ως πιθανοί μηχανισμοί του συνδρόμου αναφέρονται ανωμαλίες στην ανάπτυξη του εγκεφάλου, με τάση για κεντρικές άπνοιες, και διαταραχή των μηχανισμών ρύθμισης της αναπνοής, με ελαττωμένη

αναπνευστική απάντηση στην υποξία. Άλλες πιθανές ερμηνείες είναι ατελής ανάπτυξη του πνεύμονα σε νεογνική ηλικία και επιβάρυνση από αναπνευστικές λοιμώξεις.<sup>19</sup>

Κατά τη διάρκεια του θηλασμού, όταν η μητέρα είναι καπνίστρια, η νικοτίνη μεταφέρεται στο νεογνό με το μητρικό γάλα. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής για την απομάκρυνση της νικοτίνης από το μητρικό γάλα βρέθηκε πως είναι 95 λεπτά.<sup>24</sup> Τα επίπεδα νικοτίνης στο γάλα εξαρτώνται από τον αριθμό των τσιγάρων που κάπνισε η μητέρα πριν τον τελευταίο θηλασμό και από το χρόνο που μεσολάβησε από το τελευταίο τσιγάρο μέχρι το θηλασμό.

Επιπλέον, το παθητικό κάπνισμα στα πρώτα χρόνια της ζωής των παιδιών συνδέεται με αύξηση των λοιμώξεων του αναπνευστικού (βρογχίτιδα, βρογχιολίτιδα και πνευμονία), συχνές εισαγωγές στο νοσοκομείο για λοιμώξεις, καθώς και αυξημένη προσβολή από νόσους του μέσου ωτός (οξεία μέση ωτίτιδα, υποτροπιάζουσα ωτίτιδα και συλλογές του μέσου ωτός). Παιδιά σχολικής ηλικίας με έκθεση στον καπνό τσιγάρου στο σπίτι εμφανίζουν συχνότερα συμπτώματα από το αναπνευστικό, όπως συριγμό, βήχα, δύσπνοια και αυξημένη απόχρεμψη.<sup>23</sup>

#### iv. Κάπνισμα και καρκινογένεση

Ο κίνδυνος για καρκίνο πνεύμονα αυξάνεται αναλογικά με την ποιότητα, διάρκεια και ένταση του καπνίσματος. Ο κίνδυνος θανάτου από καρκίνο πνεύμονα είναι 20 φορές υψηλότερος για τις γυναίκες που καπνίζουν δύο ή περισσότερα πακέτα την ημέρα, σε σχέση με αυτές που δεν καπνίζουν.

Στοιχεία από επιδημιολογικές έρευνες δείχνουν ότι, μετά από προσαρμογή της δόσης έκθεσης, οι γυναίκες είναι περισσότερο ευαίσθητες στην καρκινογόνο δράση του καπνού από τους άντρες. Ο σχετικός κίνδυνος δόσης-αποτελέσματος είναι 1,2 ως 1,7 φορές υψηλότερος στις γυναίκες σε σχέση με τους άντρες, αποτέλεσμα που είναι περισσότερο εμφανές για το μικροκυτταρικό και το αδενοκαρκίνωμα και όχι τόσο για το πλακώδες.<sup>25</sup> Βιοχημικά και γενετικά στοιχεία υποστηρίζουν περαιτέρω τη διαφορά μεταξύ των δύο φύλων στην ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα μετά από έκθεση σε καπνό τσιγάρου. Το γονίδιο που κωδικοποιεί τον πεπτιδικό υποδοχέα για την απελευθέρωση της γαστρίνης (gastrin-releasing peptide receptor) βρίσκεται στο άπω άκρο του p-βραχίονα του

χρωμοσώματος X. Το παραπάνω γονίδιο ενέχεται στην καρκινογένεση στον πνεύμονα. Οι γυναίκες μπορεί να έχουν δύο ενεργοποιημένα αλληλόμορφα γονίδια, ενώ οι άντρες μόνο ένα. Το γονίδιο που κωδικοποιεί τον πεπτιδικό υποδοχέα για την απελευθέρωση της γαστρίνης μπορεί να εκφραστεί πιο συχνά στις γυναίκες απ' ότι στους άντρες, ακόμα και σε απουσία έκθεσης σε καπνό, και επιπλέον σε νεαρότερη ηλικία, όταν υπάρχει έκθεση σε καπνό τσιγάρου.<sup>26</sup> Η νικοτίνη επάγει τη λειτουργία του συγκεκριμένου γονιδίου. Τα παραπάνω αντιπροσωπεύουν δυναμικά παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου πνεύμονα στις γυναίκες.

Τα καρκινογόνα που περιέχονται στον καπνό σχηματίζουν με το DNA σταθερά συμπλέγματα, που θεωρούνται ένα πρώιμο στάδιο στην ανάπτυξη του καρκίνου.<sup>27</sup> Υψηλό φορτίο τέτοιων συμπλεγμάτων ανιχνεύονται τόσο σε καπνιστές όσο και σε πρώην καπνιστές. Στην τελευταία ομάδα, η ηλικία έναρξης της καπνιστικής συνήθειας καθορίζει το ποσό των συμπλεγμάτων με το DNA, ενώ σε τρέχοντες καπνιστές, η πρόσφατη ένταση του καπνίσματος αποτελεί τον καθοριστικό παράγοντα του επιπέδου των συμπλεγμάτων. Οι νεαρότεροι καπνιστές είναι πιθανόν πιο ευαίσθητοι στο σχηματισμό DNA-συμπλεγμάτων σε σχέση με άτομα που ξεκίνησαν αργότερα το κάπνισμα. Αυτό μπορεί να έχει μεγαλύτερη εφαρμογή στο γυναικείο φύλο, διότι στην εφηβεία η καπνιστική συνήθεια είναι σχεδόν ισοδύναμα διαδεδομένη στα δύο φύλα.<sup>4</sup>

Επιπρόσθετα, το κάπνισμα αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για τον καρκίνο του στοματοφάρυγγα και της ουροδόχου κύστης στις γυναίκες. Υπάρχουν ακόμη ισχυρά στοιχεία για αυξημένο κίνδυνο καρκίνου ήπατος, παχέος εντέρου, τραχήλου μήτρας, καθώς και παγκρέατος και νεφρών, στις καπνίστριες. Όσον αφορά στον καρκίνο του λάρυγγα και του οισοφάγου, τα στοιχεία είναι πιο περιορισμένα στις γυναίκες, αλλά συμβατά με μεγάλη αύξηση του κινδύνου.<sup>28</sup>

#### v. Κάπνισμα και καρδιαγγειακά νοσήματα στις γυναίκες

Ο καπνός του τσιγάρου καθώς και η έκθεση σε παθητικό κάπνισμα είναι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για τα καρδιαγγειακά νοσήματα, τόσο σε γυναίκες όσο και σε άντρες. Μαζί με την υπέρταση και την υπερχοληστεριναιμία, το κάπνισμα αποτελεί μείζονα παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης στα στεφανιαία, εγκεφαλικά και περιφερικά αγγεία. Ο κίνδυνος για στεφανιαία νόσο στις γυναίκες αυξάνεται

με τον αριθμό των τσιγάρων και τη διάρκεια της καπνιστικής συνήθειας. Με τη διακοπή του καπνίσματος, ο κίνδυνος ελαττώνεται σημαντικά μέσα σε 1 ως 2 έτη. Το άμεσο αυτό όφελος ακολουθείται από βαθμιαία ελάττωση του κινδύνου, που εξισώνεται με αυτόν των μη καπνιστριών σε 10 ως 15 έτη από τη διακοπή.<sup>4</sup>

Ο ακριβής μηχανισμός πρόκλησης αθηροσκλήρωσης από τον καπνό του τσιγάρου δεν είναι πλήρως κατανοητός. Ενδεχομένως αποδίδεται στη δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων, στις προκαλούμενες αλλαγές στο προφίλ των λιπιδίων, στην αύξηση της θρομβώσεων και στην αντιοιστρογόνο δράση του καπνού τσιγάρου.

Το κάπνισμα είναι επίσης σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την οξεία θρόμβωση των στεφανιαίων<sup>29</sup> και τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Ο κίνδυνος για οξύ στεφανιαίο επεισόδιο στις καπνίστριες είναι δύο φορές υψηλότερος σε σχέση με τις μη καπνίστριες. Φαίνεται ότι το κάπνισμα έχει πολύ μεγαλύτερη βλαπτική επίδραση στις γυναίκες απ' ό,τι στους άντρες, παρά τη συνολικά υψηλότερη συχνότητα καρδιακών επεισοδίων στους άντρες σε σχέση με τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.<sup>30</sup> Το κάπνισμα στις γυναίκες συνδέεται με υψηλότερο κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου συγκριτικά με τους άντρες. Το αποτέλεσμα είναι περισσότερο εμφανές σε γυναίκες μικρότερες των 45 ετών<sup>31</sup> και σχετίζεται με την ποιότητα του καπνού που καταναλώνεται. Ομοίως, ο σχετικός κίνδυνος για θάνατο από στεφανιαίο επεισόδιο, ανάλογα με τον αριθμό των τσιγάρων που καπνίζονται, είναι υψηλότερος στις γυναίκες συγκριτικά με τους άντρες.<sup>32</sup> Στις νεαρότερες σε ηλικία γυναίκες, το κάπνισμα αναγνωρίζεται ως ο επικρατέστερος παράγοντας κινδύνου για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο,<sup>33</sup> σε αντιπαράθεση με πλέον παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου, όπως η υπέρταση, η υπερχοληστεριναιμία και ο διαβήτης, σε μεγαλύτερες ηλικίες.

Το κάπνισμα στις γυναίκες αυξάνει τον κίνδυνο για αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και υπαραχνοειδή αιμορραγία. Με τη διακοπή του καπνίσματος ο κίνδυνος μπορεί να αναστραφεί: μέσα σε 5 ως 15 έτη αποχής ο κίνδυνος πλησιάζει αυτόν των γυναικών που δεν έχουν καπνίσει.<sup>4</sup> Το κάπνισμα αυξάνει, επίσης, τον κίνδυνο των γυναικών για αιφνίδιο θάνατο από ρήξη ανευρύσματος της κοιλιακής αορτής. Συνδέεται με την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης στα περιφερικά αγγεία, η οποία μπορεί να βελτιωθεί με τη διακοπή. Αποτελεί δε ισχυρό προγνωστικό δείκτη για την εξέλιξη και τη

σοβαρότητα της αθηροσκλήρωσης των καρωτίδων, ενώ η διακοπή του φαίνεται πως επιβραδύνει το ρυθμό εξέλιξης της νόσου.

Η επίδραση του παθητικού καπνίσματος στην πρόκληση αθηροσκλήρωσης είναι μικρότερη συγκριτικά με το ενεργητικό κάπνισμα, αλλά εντούτοις αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Υπολογίζεται ότι ο κίνδυνος θανάτου από ισχαιμική καρδιοπάθεια σε μη καπνιστές, οι οποίες εκτίθενται σε παθητικό κάπνισμα, αυξάνεται κατά περίπου 30%.<sup>34</sup> Όπως συμβαίνει και με το ενεργητικό κάπνισμα, το αποτέλεσμα φαίνεται να είναι δοσοεξαρτώμενο και η βλαπτική επίδραση σοβαρότερη στις γυναίκες παρά στους άντρες.<sup>30</sup>

## **vi. Κάπνισμα και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια στις γυναίκες**

Το κάπνισμα αποτελεί τη βασική αιτία πρόκλησης χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) στις γυναίκες και ο κίνδυνος αυξάνεται με τη βαρύτητα και τη διάρκεια της καπνιστικής συνήθειας. Περίπου το 90% των θανάτων από ΧΑΠ μεταξύ γυναικών στις ΗΠΑ μπορεί να αποδοθεί στο κάπνισμα.<sup>4</sup> Είναι σημαντικό ότι οι έφηβες που καπνίζουν παρουσιάζουν επιβράδυνση του ρυθμού ανάπτυξης του πνεύμονα, ενώ οι ενήλικες καπνίστριες εμφανίζουν πρόωρη έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας.

Από κάποιους μελετητές έχει προταθεί ότι οι γυναίκες είναι πιο ευπαθείς στην αρνητική επίδραση του καπνίσματος στην αναπνευστική λειτουργία. Σε πρόσφατη μελέτη που έλαβε χώρα στη Δανία,<sup>35</sup> η θνητότητα από ΧΑΠ υπήρξε υψηλότερη στις γυναίκες απ' ό,τι στους άντρες μέσης ηλικίας, για τις δύο τουλάχιστον τελευταίες δεκαετίες. Τα παραπάνω στοιχεία υποδηλώνουν ότι, για δεδομένο ιστορικό καπνιστικής συνήθειας, οι γυναίκες είναι πιθανόν περισσότερο ευπαθείς στην ανάπτυξη κλινικά αντιληπτής απόφραξης των αεραγωγών. Εντούτοις, οι διαφορές μεταξύ των δύο φύλων στην ανάπτυξη και στην παθοφυσιολογία της ΧΑΠ χρειάζονται περαιτέρω έρευνα.

Συνολικά, από τα μέχρι τώρα στοιχεία, η θνητότητα από ΧΑΠ, για δεδομένο στάδιο της νόσου, είναι μεγαλύτερη στους άντρες απ' ό,τι στις γυναίκες. Εντούτοις, ενώ η θνητότητα της νόσου στους άντρες παραμένει σταθερή, στο γυναικείο φύλο παρατηρείται μία ταχεία αύξηση της θνητότητας από ΧΑΠ τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Η παραπάνω τάση μπορεί να αποδοθεί στην

καπνιστική συμπεριφορά των γυναικών τις τελευταίες δεκαετίες, σε πιθανά μεγαλύτερη ευπάθεια στις βλαβερές επιδράσεις του καπνού καθώς και στη γήρανση του πληθυσμού. Δυστυχώς, οι θετικές αλλαγές στην καπνιστική συμπεριφορά δεν αναμένεται να έχουν μεγάλη επίπτωση στη θνητότητα από ΧΑΠ στις γυναίκες στο άμεσο μέλλον. Εάν δεχτούμε παρόμοια ευαισθησία στη νόσο μεταξύ των δύο φύλων, αναμένεται ότι η θνητότητα από ΧΑΠ στις γυναίκες θα εξισωθεί ή και θα ξεπεράσει αυτή των αντρών μέσα στις επόμενες 2-3 δεκαετίες.<sup>36</sup>

### vii. Κάπνισμα και οστεοπόρωση

Η μέγιστη οστική πυκνότητα επιτυγχάνεται στην αρχή της τέταρτης δεκαετίας της ζωής, μετά από την οποία παρατηρείται προοδευτική απώλεια οστικής μάζας, περίπου 0,5% ετησίως. Περιβαλλοντολογικοί και γενετικοί παράγοντες επηρεάζουν τη μέγιστη οστική μάζα και το ρυθμό απώλειας οστού. Ως παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση έχουν αναγνωρισθεί το φύλο (υψηλότερη συχνότητα στις γυναίκες), η ηλικία, η έλλειψη οιστρογόνων και η λευκή φυλή. Ο κίνδυνος οστεοπορωτικού κατάγματος αυξάνεται με την ηλικία και είναι πιο έκδηλος στις εμμηνόπαυσιακές γυναίκες.

Το κάπνισμα έχει αρνητική επίδραση στην οστική μάζα. Στην εμμηνόπαυση, συνδέεται με ελάττωση της οστικής πυκνότητας (περίπου 2% για κάθε 10 έτη προόδου της ηλικίας) και σχεδόν διπλασιάζει τον κίνδυνο για κάταγμα ισχίου.<sup>37</sup> Εντούτοις, στις προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες, το κάπνισμα δε συνδέεται με μειωμένη οστική πυκνότητα. Αυτή η διαφορά στις γυναίκες πριν και μετά την εμμηνόπαυση μπορεί να αποδοθεί είτε στην αθροιστική βλαπτική επίδραση του καπνού στα οστά, στις μεγαλύτερες σε ηλικία καπνίστριες, είτε σε αυξημένη ευαισθησία για απώλεια οστικής μάζας μετά την εμμηνόπαυση ή με την πρόοδο της ηλικίας.<sup>38</sup> Πρέπει, επίσης, να σημειωθεί ότι πρώην καπνίστριες και γυναίκες που δεν κάπνισαν ποτέ δεν παρουσιάζουν διαφορές στην οστική μάζα.<sup>39</sup> Αυτό σημαίνει ότι η διακοπή του καπνίσματος μπορεί να προλάβει την περαιτέρω απώλεια οστού και να μειώσει τον κίνδυνο για κατάγματα μετά την εμμηνόπαυση.

Η βλαπτική επίδραση του καπνίσματος στα οστά μπορεί κατά ένα μέρος να αποδοθεί στην αρνητική δράση του στο μεταβολισμό των στεροειδών και στην επακόλουθη ελάττωση των οιστρογόνων.<sup>16</sup> Επιπλέον, η νικοτίνη έχει ενοχοποιηθεί για άμεση τοξική δράση στα

οστά. Μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η έκθεση στη νικοτίνη αναστέλλει το σχηματισμό νέου οστού.<sup>40</sup> Επίσης, στην παθογένεια φαίνεται πως συμβάλει η ελάττωση των επιπέδων της βιταμίνης D και της απορρόφησης του ασβεστίου, στις γυναίκες που καπνίζουν. Τέλος, τουλάχιστον μέρος της αρνητικής επίδρασης μπορεί να αποδοθεί σε διαφορές στο σωματικό βάρος και τη φυσική δραστηριότητα των καπνιστριών, σε σχέση με τις γυναίκες που δεν καπνίζουν.<sup>41</sup>

### ΜΕΤΡΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΚΑΠΝΟΥ ΣΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ

Για τον αποτελεσματικό περιορισμό της επιδημίας του καπνίσματος και των σχετιζόμενων με το κάπνισμα νοσημάτων στις γυναίκες, είναι αναγκαία η άμεση λήψη μέτρων όπως:

- Αύξηση της γνώσης για τις αρνητικές επιδράσεις του καπνίσματος στην υγεία των γυναικών, που θα πρέπει να ξεκινάει με ενημερωτικά προγράμματα των εφήβων στα σχολεία.
- Λήψη μέτρων που αποσκοπούν στον περιορισμό της στόχευσης της βιομηχανίας καπνού στο γυναικείο φύλο.
- Πλήρης απαγόρευση της διαφήμισης τσιγάρων. Απαγόρευση της με οποιονδήποτε τρόπο προώθησης προϊόντων καπνού και της αποδοχής χορηγιών από τις καπνοβιομηχανίες. Τοποθέτηση δυνατών αντικαπνιστικών μηνυμάτων σε όλα τα πακέτα τσιγάρων.
- Δημοσιοποίηση του γεγονότος ότι οι περισσότερες γυναίκες δεν είναι καπνίστριες.
- Ανάπτυξη προγραμμάτων διακοπής που στοχεύουν στην ευαίσθητη περίοδο της εγκυμοσύνης, με έμφαση στη διατήρηση της αποχής και μετά τον τοκετό.
- Συνεχιζόμενος εμπλουτισμός της επιστημονικής βάσης δεδομένων για την περαιτέρω κατανόηση των μηχανισμών βλαπτικής επίδρασης στην υγεία των γυναικών.
- Άμεση λήψη πρωτοβουλιών για οργάνωση προγραμμάτων διακοπής, τόσο σε ατομικό όσο και σε κοινωνικό επίπεδο. Εξασφάλιση πρόσθετων κονδυλίων για την υποστήριξη και καλύτερη αποτελεσματικότητα των προγραμμάτων.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε κείμενο στα αγγλικά).

# Positron emission tomography (PET) in the management of lung cancer

## Vahid Reza Dabbagh Kakhki

Assistant Professor, Department of Nuclear Medicine, Imam Reza Hospital, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

### Key words:

- PET
- PET/CT
- lung cancer
- tumor staging
- therapy response

**SUMMARY.** In the field of lung cancer,  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG- PET) currently has utility in characterization of the solitary pulmonary nodule, diagnosis of primary lung cancer, mediastinal staging, extrathoracic staging, radiotherapy programming, planning and monitoring of therapy and detection of recurrence. PET may help in determining the ideal site for possible tissue diagnosis as well as predicting prognosis. Combined PET and computed tomography (PET/CT) offers the best of metabolic and anatomic imaging and may provide optimal disease assessment. It is particularly useful for the planning of radiation therapy or surgical biopsy. *Pneumon 2007; 20(1):43-48.*

## INTRODUCTION

Lung cancer is the leading cause of cancer deaths in both men and women as well as being responsible for the most years of life lost of all cancers.<sup>1,2</sup> Management of suspected or known lung malignancy involves diagnosis, staging, treatment, and evaluation of response to treatment and follow-up.<sup>3</sup> Imaging plays an integral role in these settings. Chest radiography, computed tomography (CT), ultrasonography, and magnetic resonance imaging (MRI) are anatomically based conventional imaging techniques. Advances in molecular biology-based medicine using biochemical differences between cancer cells and normal cells now assist imaging specialists in detecting solid malignancies.<sup>4</sup> This positron emission tomography paper provides a brief history of (PET) and PET/CT imaging, a review of the current PET literature for lung cancer, and specific recommendations for its use.

## INSTRUMENTATION AND TECHNIQUE

PET is one of the fastest growing techniques in nuclear medicine today. Unstable nuclides (such as  $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ), which emit positron, are used in PET imaging. These nuclides can be substituted into

### Corresponding to:

Dr. Vahid Reza Dabbagh Kakhki,  
Department of Nuclear Medicine, Imam Reza Hospital,  
Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad,  
Iran  
Tel: +98-511-8599359  
Fax: +98-511-8593038  
E-mail: vrdabbagh@yahoo.com



organic molecules for medical use.<sup>5</sup> Whole-body PET scanners provide the unique ability to quantitate metabolic processes in vivo. The data acquired are converted in to tomographic images, with coronal, transaxial and sagittal sections 3-4 mm thick, capable of revealing lesions with a diameter of about 4-5 mm, and interpreted qualitatively, using visual analysis, or quantitatively.<sup>6,7</sup>

Tumours exhibit accelerated glycolytic activity, allowing 18F-fluorodeoxyglucose (FDG; an analog of glucose) to be trapped in tissues with an elevated metabolic rate compared with normal tissues.<sup>6,7</sup> Many studies have demonstrated both the relevant impact of FDG-PET (as a molecular imaging technique enabling early assessment of molecular alterations in vivo) on early diagnosis and staging of many cancers and the superior accuracy of the technique, compared with conventional diagnostic methods, for pre-treatment evaluation, therapy response evaluation and relapse identification.<sup>6-10</sup> PET images provide functional information, but limited anatomical data, which is a significant drawback in regions such as the head and neck, mediastinum and pelvic cavity.<sup>7-10</sup> The exact localization of lesions may also be difficult in some cases on the basis of PET images alone.<sup>7-10</sup> In the last 2 years, PET imaging in oncology has been shifting from the use of dedicated PET scanners to the use of PET/CT tomographs.<sup>8</sup>

In a PET/CT scanner, the PET and CT tomographs are housed in a single gantry with a single patient bed and workstation. The CT tomography is usually located in the front of the gantry and the PET tomography in the back. PET/CT scanners can also be used either as a separate PET scanner or as a separate CT scanner. Upon reconstruction, the PET and the CT images are displayed side by side and overlaid (fused).<sup>9,10</sup> Use of the CT scan reduces total PET acquisition time as well as enabling improved accuracy and precision attenuation correction of the emission images and a more precise localization and interpretation of the hypermetabolic lesions, thanks to the availability of anatomical landmarks.<sup>7,10</sup>

## PULMONARY NODULE

The crucial objective in the evaluation of the solitary pulmonary nodule (SPN) is the ability to differentiate,

noninvasively, benign from malignant lesions in the most cost-effective manner before commencement of definitive therapy, while minimizing patient morbidity and mortality.<sup>11</sup> FDG-PET has proved to be an accurate, noninvasive method for the work up of patients with SPN.<sup>2</sup> The reported sensitivity and specificity for detecting malignant pulmonary nodules has ranged between 89% - 100%, and 77% - 100%, respectively.<sup>11</sup> False-positive results are seen in active granulomatous disease (tuberculoma and histoplasmosis) and certain other inflammatory processes, due to increased glycolytic activity within the active macrophages. False-negative results may be seen in cancers of low metabolic activity such as bronchoalveolar carcinoma (BAC), pulmonary carcinoids, or when lesion is less than 5-7 mm in diameter.<sup>2</sup> Prauer et al. prospectively compared the diagnostic accuracy of PET with CT for determining malignancy in solitary pulmonary nodules. PET sensitivity was 90% and specificity 83%, compared with CT sensitivity of 100% and specificity of 52%.<sup>12</sup> Thus PET imaging is highly accurate in differentiating benign from malignant solitary pulmonary nodules. The negative predictive power of PET is sufficiently high to avoid biopsy.<sup>13</sup> If FDG-PET is negative for lesions greater than 7 mm diameter then the process is most likely to be benign and may be followed with serial surveillance. If the lesion is less than 7 mm diameter then malignancy cannot be excluded with a negative PET.<sup>2</sup> Unusual malignancies such as BAC, benign tumours, hamartomas, and carcinoid may be PET negative. When FDG-PET is positive then diagnostic and definitive treatment may be instituted.<sup>2</sup> Studies showed that most lesions that were positive on PET either were malignant or required specific active management, as determined by subsequent histopathological analysis.<sup>13</sup>

## LUNG CANCER STAGING

Because survival is inversely correlated with the stage, a meticulous staging procedure is required to determine treatment and prognosis.<sup>14</sup> Mediastinal lymph node staging can be divided into imaging and sampling.

CT alone had moderate sensitivity and specificity in mediastinal staging. With few exceptions, MRI offered no advantages over CT, against higher costs.<sup>15</sup> Analysis of the pooled receiver operating characteristic

(ROC) curves of PET and CT indicated that PET was significantly more accurate than CT in identifying mediastinal lymph node metastasis.<sup>16</sup> Unlike CT, PET relies on increased metabolic activity rather than the size of lymph node.<sup>2</sup> In several investigations, PET had sensitivity ranging between 78% and 100%, and specificity ranging between 81% and 100%.<sup>17-22</sup> Gupta et al. showed that sensitivity, specificity, and accuracy for detecting mediastinal lymphadenopathy were 68%, 61%, and 63% for CT and 87%, 91%, and 82% for PET, respectively.<sup>23</sup> Overall, there is 20% improvement in the accuracy of PET over CT imaging for mediastinal staging of non-small cell lung cancer (NSCLC).<sup>2</sup> False-positive PET results in the mediastinum, which affect selection of treatment, are reported to be in the range of 13 - 17% and are mainly due to inflammatory processes (tuberculosis, histoplasmosis, sarcoidosis).<sup>23,24</sup> A recent study suggests, however, that PET and CT may be complementary with respect to lymph node staging, and that the diagnostic accuracy of PET is improved when images are visually correlated,<sup>25</sup> therefore PET/CT may be more helpful than one of these techniques alone.

One of advantages of FDG-PET over CT is that the whole body can be imaged. Therefore, in addition to staging the mediastinum, PET has shown promise for identifying distant metastases. Three publications have reported a prevalence of 10% to 29% of unexpected extrathoracic metastases identified on whole-body PET among patients who were deemed operable on the basis of chest radiography and CT staging.<sup>26-28</sup> Bury et al. found PET to have an accuracy of 96%, and bone scanning 66%, in the evaluation of osseous involvement in patients with NSCLC. Although these tests were very similar in their high sensitivity for bone metastasis, PET had a much higher specificity for the disease than bone scan.<sup>29</sup> PET imaging has been shown to distinguish benign adrenal enlargement from metastatic disease.<sup>30</sup>

In the brain and the genitourinary system, PET is less accurate in identifying malignancy. The high metabolic activity of the brain and high concentration and excretion by the genitourinary system make it difficult to differentiate metastatic disease from normal activity. As the brain is common site for metastatic lung cancer, CT or MRI is recommended for this site.<sup>2</sup>

One challenge is how to integrate new tests, such

as PET, in the existing diagnostic algorithms. Staging of the mediastinal lesions should not rely solely on PET, and mediastinoscopy is still advocated. The lower positive predictive value makes cytologic or histologic confirmation necessary in case of a positive mediastinal finding on PET. When the diagnosis of NSCLC has been established or is strongly suspected after thoracic X-ray and/or bronchoscopy, CT is performed to assess the exact anatomic localization of the lesions and their local resectability. If the tumour appears to be locally resectable, PET is performed to eliminate the presence of unsuspected distant metastases. PET can easily demonstrate distant hotspots, but these need histologic confirmation. When distant metastases are absent, a PET-negative mediastinum directly leads to thoracotomy without further preoperative mediastinal staging, due to the high negative predictive value of PET. Mediastinal hotspots need tissue confirmation, as the positive predictive value is only 74%. If distant and mediastinal malignancy cannot be demonstrated, thoracotomy will be performed. In the case of equivocal staging results, patients should be treated as having no metastasis. This is clinically important when it is impossible to prove malignancy in a lesion that already has a low pretest probability of being malignant. When a patient has a poor performance score or limited functional capacities, this may be a reason to refrain from specific staging procedures.<sup>15</sup>

## TREATMENT, RESPONSE TO THERAPY, RECURRENCE, AND PROGNOSIS

Whole-body PET imaging has potential value in treatment planning because it allows physicians to assess simultaneously for regional and metastatic disease, which may result in alteration of clinical staging and significantly change management. The use of PET clinical staging resulted in a different stage from that determined by standard methods in 62 of 102 patients (60%), lower in 20 and higher in 42.<sup>31</sup> In the study by Lewis et al., PET findings resulted in patient management changes in 41% of cases.<sup>27</sup>

FDG-PET can also assist in radiation therapy planning by focusing radiation ports to the precise areas of tumour activity, preventing irradiation of uninvolved areas and omitting of regions of active tumour from radiation ports.<sup>30</sup>

Follow-up FDG-PET can help in monitoring the effects of therapy on a physiological basis.<sup>32</sup> The detection of residual or recurrent disease by FDG-PET has a reported sensitivity of 100%, specificity of 92%, PPV of 92%, NPV of 100%, and diagnostic accuracy of 96%.<sup>24,33</sup> Normalization of FDG uptake after treatment appears to be a sensitive indicator of favourable response and good prognosis.<sup>2</sup> Hebert et al. demonstrated that patients with negative PET scan were alive 2 years after treatment, whereas 50% of patients with residual hypermetabolism on PET had died.<sup>34</sup> The sensitivity, specificity, and accuracy of PET are high in differentiating recurrent malignancy from benign post-treatment changes in patients studied after therapy.<sup>1</sup> Radiologic changes, such as scarring and necrosis that occur after therapy may obscure the identification of recurrent tumour unless significant volume changes occur over time. A PET evaluation can accurately determine tumour recurrence.<sup>30</sup>

Ahuja et al. reported that the level of FDG uptake in a malignant lung lesion, expressed as standardized uptake ratio (SUR), can be used for the prediction of prognosis. Patients with lung cancers who had SURs of more than 10 had a significant decrease in survival time by an average of approximately 13 months, compared with those with SURs of less than 10. A SUR of more than 10 provided prognostic information in addition to the clinical stage and lesion size.<sup>35</sup> Patients with more metabolically active tumours may be at high risk for relapse regardless of initial clinical stage. The subgroup of patients with a combination of increased SUR and a large lesion size (> 3 cm) had the worst prognosis and a median survival time of less than 6 months.<sup>35</sup>

In a prospective study, Wolfgang et al. demonstrated that in patients with advanced NSCLC, effective chemotherapy causes a rapid reduction of tumour glucose use. After one cycle (21 days) of platinum-based chemotherapy, the metabolic response in PET imaging was significantly correlated with best response to this chemotherapy regimen. In patients with no metabolic response the response rate was only 4%, whereas it was 71% in those with a metabolic response. In patients with a metabolic response the 1-year survival rate was 44%, but it was only 10% in patients with no metabolic response. These findings indicate that PET imaging may be used to predict the clinical outcome of chemotherapy at an early stage of treatment. FDG-

PET may offer unique means to use chemotherapy more efficiently in patients with advanced NSCLC. In patients without a metabolic response, the drug regimen may be changed to second-line therapy after the first therapy cycle, thereby significantly reducing the morbidity and costs resulting from ineffective therapy. Patients with a metabolic response have a high probability of achieving a partial improvement, or at least disease stabilization. Hence, the new drug regimen can safely be continued in these patients, followed by a standard response evaluation. In contrast, the experimental drug should be stopped in patients without a metabolic response.<sup>36</sup>

## COST-EFFECTIVENESS

Gambhir et al. used a decision analysis model to compare the cost-effectiveness of four strategies for diagnosis and management of SPN: observation (wait and watch), surgery, CT alone, and CT-plus-PET imaging. CT-plus-PET was the most cost-effective strategy when an intermediate pretest likelihood of 12% to 69% was present. In addition, CT-plus-PET strategy over CT alone yielded cost savings of from \$91 to \$2,200 per patient.<sup>37</sup>

Scott et al. studied five decision strategies for selection of potential surgical candidates, including thoracic CT alone and four different strategies that used thoracic CT plus thoracic PET. Their findings supported the use of thoracic PET as an adjunct to thoracic CT for preoperative staging. Furthermore, several different CT-plus-PET strategies resulted in greater life expectancy than the CT-only strategy.<sup>38</sup> This important study supports the hypothesis that PET is a cost-effective staging tool in the evaluation of NSCLC.

## CONCLUSION

FDG-PET has been approved by the Health Care Finance Administration for Medicare reimbursement for diagnosing, staging, and restaging lung cancer. FDG-PET and PET/CT provide a noninvasive and cost-effective strategic approach to patient selection for interventional and therapeutic procedures, without contributing to increased morbidity. FDG-PET is the recommended test for evaluation of SPN as small as 7 mm, mediastinal and extrathoracic staging excluding

brain, evaluation of therapy response and restaging following treatment.<sup>2</sup>

PET-CT offers the best of both worlds of metabolic and anatomic imaging and is likely to be the first choice in lung cancer imaging of the future.<sup>2</sup> Fusing FDG images to CT scans is useful in staging lung cancer,

facilitating image-guided biopsy for definitive diagnosis, and differentiating viable tumour from adjacent or necrotic tissue and tumour recurrence from residual scar.<sup>39</sup> Larger, multicentre trials are needed to evaluate further the role of PET/CT in lung cancer.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

### **Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) στο χειρισμό της αντιμετώπισης του καρκίνου του πνεύμονα**

**Vahid Reza Dabbagh Kakhki**

*Assistant professor, Department of Nuclear Medicine, Imam Reza Hospital, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.*

Στο πεδίο του καρκίνου του πνεύμονα, η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων με <sup>18</sup>F-φλουοροδεοξυγλυκόζη (FDG-PET) χρησιμοποιείται σήμερα για τον χαρακτηρισμό των μονήρων πνευμονικών όζων, τη διάγνωση του πρωτοπαθούς καρκίνου του πνεύμονα, τη σταδιοποίηση στο μεσοθωράκιο και στα εξωθωρακικά όργανα, τον προγραμματισμό της ακτινοθεραπείας, την παρακολούθηση της απάντησης στη θεραπεία και την ανίχνευση υποτροπής. Η PET μπορεί να συμβάλλει στον καθορισμό του ιδανικού σημείου για πιθανή ιστική διάγνωση, καθώς και στην πρόγνωση. Ο συνδυασμός της PET με την αξονική τομογραφία (PET/CT) συνδυάζει τα πλεονεκτήματα της μεταβολικής και της ανατομικής απεικόνισης και μπορεί να παρέχει την καλύτερη αξιολόγηση της νόσου. Επιπλέον, μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμος στον προγραμματισμό ακτινοθεραπείας ή χειρουργικής βιοψίας. *Pneumon 2007; 20(1):43-48.*

**Λέξεις Κλειδιά:** PET, PET/CT, καρκίνος πνεύμονα, σταδιοποίηση όγκου, απάντηση στη θεραπεία.

## REFERENCES

- Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin* 1999, 49: 8–31.
- Sarinas PSA, Chitkara RK. PET and SPECT in the management of lung cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2002, 8: 257,264.
- Gucalp R, Dutcher JP, Wiernik PH. Overview by an oncologist: what are the imaging needs of the oncologist and oncological surgeon? *Semin Nucl Med* 1997, 27: 3–9.
- Conti PS, Lillien DL, Hawley K, et al. PET and [18F]-FDG in oncology: a clinical update. *Nucl Med Biol* 1996, 23: 717–735.
- Chacko GN. PET imaging in cardiology. *Hell J Nucl Med* 2005, 8: 140-144.
- Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, et al. A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med* 2001, 42(supl): 1S-93S.
- Fanti S, Franchi R, Batista G, et al. Monetti N, Canini R. PET and PET-CT. State of the art and future prospects. *Radiol Med* 2005, 110: 1-15.
- Czernin J, Schelbert H. PET/CT imaging: facts, opinions, hopes, and questions. *J Nucl Med* 2004, 45(supl): 1S.
- Beyer T, Townsend DW, Brun T, et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med* 2000, 41: 1369-1379.
- Sureshababu W, Mawlawi O. PET/CT imaging artifacts. *J Nucl Med Technol* 2005, 33: 156-161.
- Sarinas PSA, Chitkara RK, Buadu EO, et al. Usefulness of positron emission tomography imaging in the management of lung cancer. *Curr Opin Pulm Med* 1999, 5: 201-207.
- Prauer HW, Weber WA, Romer W, et al. Controlled prospective study of positron emission tomography using the glucose analogue [18F]fluorodeoxyglucose in the evaluation of pulmonary nodules. *Br J Surg* 1998, 85: 1506–1511.
- Pitman AG, Hicks RJ, Kalff V, et al. Positron emission tomography in pulmonary masses where tissue diagnosis is unhelpful or not possible. *Med J Aust* 2001, 175: 303–307.
- Mountain CF. The international system for staging lung cancer. *Semin Surg Oncol* 2000, 18: 106–115.
- Kramer H, Groen HJM. Current concepts in the mediastinal lymph node staging of non small cell lung cancer. *Ann Surg* 2003, 238: 180–188.
- Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, et al. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s—metaanalytic comparison of PET and CT. *Radiology* 1999, 213: 530–536.

17. Wahl RL, Quint LE, Greenough RL, et al. Staging of mediastinal non-small cell lung cancer with FDG PET, CT and fusion images: preliminary prospective evaluation. *Radiology* 1994, 191: 371–377.
18. Chin R Jr, Ward R, Keyes JW, et al. Mediastinal staging of non-small-cell lung cancer with positron emission tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 152: 2090–2096.
19. Patz EF Jr, Lowe VJ, Goodman PC, Herndon J. Thoracic nodal staging with PET imaging with 18FDG in patients with bronchogenic carcinoma. *Chest* 1995, 108: 1617–1621.
20. Delahaye N, Crestani B, Rakotonirina H, et al. Comparative impact of standard approach, FDG PET and FDG dual-head coincidence gamma camera imaging in preoperative staging of patients with non-small-cell lung cancer. *Nucl Med Commun* 2003, 24: 1215–1224.
21. Sazon DA, Santiago SM, Soo Hoo GW, et al. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the detection and staging of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 153: 417–421.
22. Scott WJ, Gobar LS, Terry JD, et al. Mediastinal lymph node staging of non-small-cell lung cancer: a prospective comparison of computed tomography. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996, 111: 642–648.
23. Gupta NC, Tamim WJ, Graeber GG, et al. Mediastinal lymph node sampling following positron emission tomography with fluorodeoxyglucose imaging in lung cancer staging. *Chest* 2001, 120: 521–527.
24. Lloyd C, Silvestri GA. Mediastinal staging of non-small-cell lung cancer. *Cancer Control* 2001, 8: 311–317.
25. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, et al. Lymph node staging in non-small-cell lung cancer with FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. *J Clin Oncol* 1998, 16: 2142–2149.
26. Valk PE, Pounds TR, Hopkins DM, et al. Staging non-small cell lung cancer by whole-body positron emission tomographic imaging. *Ann Thorac Surg* 1995, 60: 1573–1582.
27. Lewis P, Griffin S, Marsden P, et al. Whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in preoperative evaluation of lung cancer. *Lancet* 1994, 344: 1265–1266.
28. Bury T, Dowlati A, Paulus P, et al. Whole-body 18FDG positron emission tomography in the staging of non-small cell lung cancer. *Eur Respir J* 1997, 10: 2529–2534.
29. Bury T, Barreto A, Daenen F, et al. Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med* 1998, 25: 1244–1247.
30. Low VJ, Delbeke D, Coleman RE. Applications of PET in oncologic imaging. In: Sandler MP, Coleman RE, Patton JA, Wackers FJTH, Gottschalk A. *Diagnostic nuclear medicine*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003, 987–1014.
31. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *N Engl J Med* 2000, 343: 254–261.
32. Mac Manus MP, Hicks RJ, Matthews JP, et al. Positron emission tomography is superior to computed tomography scanning for response-assessment after radical radiotherapy or chemoradiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003, 21: 1285–1292.
33. Fischman AJ, Alpert NM. FDG-PET in oncology: there's more to it than looking at pictures. *J Nucl Med* 1993, 34: 6–11.
34. Hebert ME, Lowe VJ, Hoffman JM, et al. Positron emission tomography in the pretreatment evaluation and follow-up of non-small cell lung cancer patients treated with radiotherapy: preliminary findings. *Am J Clin Oncol* 1996, 19: 416–421.
35. Ahuja V, Coleman RE, Herndon J, Patz EF. The prognostic significance of fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for patients with nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 1998, 83: 918–924.
36. Wolfgang A, Petersen V, Schmidt B, et al. Positron emission tomography in non-small-cell lung cancer: prediction of response to chemotherapy by quantitative assessment of glucose use. *J Clin Oncol* 2003, 21: 2651–2657.
37. Gambhir SS, Shepherd JE, Shah BD, et al. Analytical decision model for the cost-effective management of solitary pulmonary nodules. *J Clin Oncol* 1998, 16: 2113–2125.
38. Scott WJ, Shepherd J, Gambhir SS. Cost-effectiveness of FDG-PET for staging non-small cell lung cancer: a decision analysis. *Ann Thorac Surg* 1998, 66: 1876–1883.
39. Ketai L, Hartshorne M. Potential uses of computed tomography-SPECT and computed tomography-coincidence fusion images of the chest. *Clin Nucl Med* 2001, 26: 433–441.

# Κριτική θεώρηση της ινοβρογχοσκόπησης σε ιδιωτικό νοσηλευτικό ίδρυμα

Αντώνιος Παπαγιάννης<sup>1</sup>,  
Γεώργιος Ιωαννίδης<sup>1</sup>,  
Γεωργία Χρυσανθοπούλου<sup>1</sup>,  
Θεόδωρος Κοντακιώτης<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Κλινική Άγιος Λουκάς, 552 36 Πανόραμα, Θεσσαλονίκη

<sup>2</sup>Μονάδα Βρογχοσκοπήσεων, Πνευμονολογική Κλινική Α.Π.Θ., Γ. Π. Ν. Γ. Παπανικολάου, 570 10 Εξοχή, Θεσσαλονίκη

### Λέξεις κλειδιά:

- βρογχοσκόπηση
- καρκίνος πνεύμονος
- ιατρικός έλεγχος
- εξειδίκευση

### Αλληλογραφία:

Δρ Αντώνιος Παπαγιάννης  
Πατρ. Γρηγορίου Ε' 42  
542 49 Θεσσαλονίκη  
Τηλ./Fax: 2310 324 928  
E-mail: antpap@the.forthnet.gr

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ.** Υποβάλαμε σε κριτικό έλεγχο (audit), ως προς τις ενδείξεις, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα 200 διαδοχικές διαγνωστικές βρογχοσκοπήσεις που έγιναν σε ιδιωτικό νοσηλευτικό ίδρυμα. Οι 67 (33,5%) έγιναν σε εξωτερικούς ασθενείς και οι υπόλοιπες σε νοσηλευόμενους. Σε 112 εξετάσεις (56%) δεν χρησιμοποιήθηκε κανένα κατασταλτικό φάρμακο. Γενικά, η εξέταση έγινε καλά ανεκτή και ολοκληρώθηκε σε 198 ασθενείς (99%) χωρίς συμβάματα. Θετικό ιστολογικό ή κυτταρολογικό αποτέλεσμα υπήρξε σε 61 από 83 ασθενείς με ορατές ενδείξεις κακοήθειας (73,5%). Σε 36 περιπτώσεις (18%) η εξέταση απέκλεισε την κακοήθεια σε ασθενείς με ύποπτες κλινικές εικόνες, ενώ σε 9 περιπτώσεις (4,5%) συστήθηκε περαιτέρω έλεγχος. Η διαγνωστική βρογχοσκόπηση μπορεί να εφαρμοσθεί εύκολα και με ασφάλεια, τόσο σε εσωτερικούς όσο και σε εξωτερικούς ασθενείς, συχνά χωρίς την ανάγκη καταστολής. Η αξία της έγκειται τόσο στη διάγνωση ειδικών νοσηρών καταστάσεων, όσο και στη δυνατότητα αποκλεισμού της κακοήθειας σε ασθενείς με ύποπτα κλινικά ή ακτινολογικά ευρήματα. Επειδή οι επεμβατικές ιατρικές πράξεις έχουν σημαντικό κόστος, το σύστημα ασφαλιστικής κάλυψης στην Ελλάδα θα πρέπει να αναθεωρηθεί ριζικά, ούτως ώστε η εκτέλεση μιας ενδεδειγμένης εξέτασης να μην αποβαίνει οικονομικά επαχθής για τον ασθενή. *Πνεύμων 2007, 20(1):49-55.*

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διαγνωστική εξέταση του τραχειοβρογχικού δένδρου με το εύκαμπο ινοβρογχοσκόπιο (που στα επόμενα θα αναφέρεται απλά ως βρογχοσκόπηση) αποτελεί σημαντική εξέλιξη στην πνευμονολογία, ιδίως όσον αφορά στη διερεύνηση κλινικών εκδηλώσεων, όπως η αιμόπτυση, ή ακτινολογικών ευρημάτων, όπως η ατελεκτασία και οι ακαθόριστης αιτιολογίας πνευμονικές σκιάσεις.

Σε αντίθεση με τον ενδοσκοπικό έλεγχο του πεπτικού συστήματος, που αποτελεί καθημερινή εργασία ρουτίνας όλων σχεδόν των γαστρεντερολόγων, στην Ελλάδα η διαγνωστική βρογχοσκόπηση επιτελείται

από μια μειοψηφία πνευμονολόγων. Η ανεπαρκής εξάσκηση των ειδικευομένων στην τεχνική της, ο φόβος για τυχόν συμβάματα κατά την επιτέλεσή της, αλλά και ο σχετικά μικρότερος αριθμός ενδείξεων (σε σύγκριση με τις ενδοσκοπήσεις του πεπτικού) είναι μερικοί από τους λόγους. Ακόμη, κατά τρόπο ακατανόητο, αλλά και απολύτως αδικαιολόγητο, η βρογχοσκόπηση δεν αμείβεται επαρκώς από τα κρατικά ασφαλιστικά ταμεία. Αυτό σημαίνει ότι πρακτικά, στις περισσότερες περιπτώσεις, ο ασθενής θα πρέπει να επωμισθεί το κόστος της διαγνωστικής αυτής πράξης, το οποίο πολλοί ασθενείς δεν μπορούν ή δεν επιθυμούν να καλύψουν. Η συνήθης και εύκολη λύση είναι τα βρογχοσκοπικά τμήματα των δημοσίων νοσοκομείων, που για τον λόγο αυτό συγκεντρώνουν μεγάλο αριθμό ενδοσκοπικών πράξεων, με αποτέλεσμα οι εξωνοσοκομειακοί πνευμονολόγοι να αποξενώνονται όλο και περισσότερο από ένα βασικό όπλο της διαγνωστικής τους φαρέτρας.

Σύμφωνα με την σύγχρονη διεθνή πρακτική, κάθε ιατρική εργασία (αλλά ιδιαίτερα οι επεμβατικές τεχνικές) πρέπει να υπόκειται σε τακτικό κριτικό έλεγχο (audit).<sup>1</sup> Ο έλεγχος αυτός γίνεται πάντα από γιατρούς που συμμετέχουν εκούσια στη διαδικασία του, και έχει ποιοτικό και όχι 'ποινικό' χαρακτήρα, αποβλέπει δηλαδή στην βελτίωση της πρακτικής και όχι στην ανίχνευση και τιμωρία ενδεχομένων σφαλμάτων ή παραλείψεων. Μπορεί να έχει πολλές πτυχές, όπως η επιλογή των ασθενών, η ασφάλεια της επεμβατικής πράξης, η τήρηση των ενδείξεων και των κανόνων ορθής τεχνικής, η αποτελεσματικότητα των διαγνωστικών χειρισμών, κτλ. Ο έλεγχος πρέπει να καταλήγει σε συγκεκριμένα συμπεράσματα και υποδείξεις για τη βελτίωση της πρακτικής, και να επαναλαμβάνεται σε τακτικά χρονικά διαστήματα ώστε να πιστοποιείται η εφαρμογή των υποδείξεων και τα αποτελέσματά της.

Πιστεύουμε ότι ο σωστά επιτελούμενος ιατρικός έλεγχος αποτελεί μέθοδο αναγκαία για την ποιοτική αναβάθμιση των παρεχομένων υπηρεσιών υγείας σε οποιοδήποτε χώρο (δημόσιο, ιδιωτικό, ασφαλιστικούς φορείς). Μια τέτοια διαδικασία ελέγχου εφαρμόσαμε στο βρογχοσκοπικό τμήμα μιας ιδιωτικής κλινικής. Στην παρούσα εργασία παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του ελέγχου αυτού και διατυπώνονται κάποια γενικότερα σχόλια, παρατηρήσεις και προτάσεις για την ευρύτερη αξιοποίηση της βρογχοσκόπησης.

## ΜΕΘΟΔΟΣ

Η Κλινική 'Άγιος Λουκάς' (Θεσσαλονίκη) διαθέτει τμήμα βιντεοενδοσκοπήσεων που εξυπηρετεί τόσο το πνευμονολογικό όσο και το γαστρεντερολογικό τμήμα, και στελεχώνεται από εξειδικευμένο νοσηλευτικό προσωπικό. Οι διαγνωστικές βρογχοσκοπήσεις εκτελούνται τόσο σε εσωτερικούς όσο και σε εξωτερικούς ασθενείς, αποκλειστικά από έναν πνευμονολόγο. Μια ειδική κατηγορία ασθενών είναι εκείνοι που νοσηλεύονται στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), όπου οι βρογχοσκοπήσεις γίνονται με τη συνεργασία ειδικού αναισθησιολόγου-εντατικολόγου.

Από το τηρούμενο αρχείο βρογχοσκοπήσεων αναλύθηκαν 200 διαδοχικές εξετάσεις που έγιναν τα τελευταία έτη, με χρονολογική σειρά, χωρίς καμία επιλογή. Για κάθε εξέταση καταγράφηκαν τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών, οι κλινικές ενδείξεις και οι ακτινολογικές εικόνες, τα βρογχοσκοπικά ευρήματα και τα ιστοπαθολογικά αποτελέσματα, όπου υπήρχαν, καθώς και τυχόν συμβάματα που προκλήθηκαν από την εξέταση. Τα στοιχεία αυτά δόθηκαν για ανεξάρτητη αξιολόγηση ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα σε έναν πεπειραμένο στη βρογχοσκόπηση νοσοκομειακό πνευμονολόγο, που δεν έχει καμία επαγγελματική ή οικονομική σχέση με την Κλινική, τους συνεργάτες της και τους ασθενείς.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### Α. Δημογραφικά στοιχεία

Οι 200 βρογχοσκοπήσεις που αναλύθηκαν αφορούσαν σε 191 ασθενείς (137 άνδρες και 54 γυναίκες), ηλικίας 24-92 ετών (διάμεση τιμή: 65 έτη). Από αυτούς, 67 υποβλήθηκαν σε βρογχοσκόπηση ως εξωτερικοί ασθενείς και αναχώρησαν την ίδια μέρα (κανείς δεν χρειάστηκε να εισαχθεί για νοσηλεία μετά τη βρογχοσκόπηση). Οι υπόλοιποι ήταν εσωτερικοί ασθενείς (111 σε τμήματα γενικής νοσηλείας και 22 στη ΜΕΘ). Από τους ασθενείς, 89 ήταν ενεργοί καπνιστές και 39 πρώην καπνιστές, 45 δεν είχαν καπνίσει ποτέ, ενώ για 18 ασθενείς δεν υπήρχαν καταγεγραμμένες πληροφορίες.

Από τους 191 ασθενείς, 8 υποβλήθηκαν σε περισσότερες από μία βρογχοσκοπήσεις ο καθένας. Σε 4

ασθενείς έγιναν δυο διαγνωστικές βρογχοσκοπήσεις σε διαφορετικό χρόνο (εξέλιξη/υποτροπή της αρχικής νόσου), σε έναν ασθενή έγινε επανάληψη διαγνωστικής βρογχοσκόπησης (λόγω μη επίτευξης διάγνωσης), ενώ άλλοι δυο ασθενείς χρειάστηκαν από δυο θεραπευτικές βρογχοσκοπήσεις (για αναρρόφηση εκκρίσεων λόγω μετεγχειρητικής ατελεκτασίας στη ΜΕΘ).

## Β. Τεχνικά στοιχεία

Οι περισσότερες βρογχοσκοπήσεις (172/200, 86%) διεξήχθησαν στο τμήμα ενδοσκοπήσεων, ενώ 3 εξετάσεις έγιναν στην κλίνη του ασθενούς για πρακτικούς λόγους (οι τελευταίες είχαν σκοπό την κατευθυνόμενη αναρρόφηση άφθονων εκκρίσεων από το βρογχικό δένδρο, που προκαλούσαν αναπνευστική δυσχέρεια, και έγιναν με ελάχιστη προετοιμασία του ασθενούς, και με καλά αποτελέσματα σε όλες τις περιπτώσεις). Στη ΜΕΘ έγιναν 22 βρογχοσκοπήσεις, ενώ 3 έγιναν στο χειρουργείο, υπό γενική αναισθησία, σε ασθενείς που επρόκειτο στη συνέχεια να υποβληθούν σε επέμβαση. Όλοι οι ασθενείς παρακολουθούνταν με σφυγμική οξυμετρία και λάμβαναν συμπληρωματικό οξυγόνο με ρινικούς καθετήρες.

Η εισαγωγή του βρογχοσκοπίου έγινε με προσπέλαση διαρρινική (122 ασθενείς, 61%), διαστοματική (56 ασθενείς, 28%) ή μέσω τραχειοσωλήνος/τραχειοστόματος (22 ασθενείς, 11%). Η τελευταία ομάδα αφορούσε αποκλειστικά σε ασθενείς της ΜΕΘ. Σε όλους τους ασθενείς έγινε επαρκής τοπική αναισθησία με ψεκασμό και διαβρογχοσκοπική ενστάλαξη διαλύματος λιδοκαΐνης και χρήση γέλης λιδοκαΐνης. Σε 112 ασθενείς (56%) δεν χορηγήθηκε κανένα κατασταλτικό φάρμακο. Σε 46 ασθενείς (μεταξύ των οποίων οι 22 ασθενείς της ΜΕΘ) χορηγήθηκε ενδοφλέβια προποφόλη (Diprivan), σε 25 ασθενείς ενδοφλέβια μιδαζολάμη (Dormicum), σε 13 ασθενείς συνδυασμός προποφόλης και μιδαζολάμης, και σε μια περίπτωση χρησιμοποιήθηκε συνδυασμός προποφόλης με φαιντανύλη (Thalamonal). Όπως προαναφέρθηκε, τρεις ασθενείς έλαβαν γενική αναισθησία στο χειρουργείο.

Γενικά η βρογχοσκόπηση έγινε καλά ανεκτή, σχεδόν από όλους τους ασθενείς. Με δυο εξαιρέσεις, όλες οι εξετάσεις ολοκληρώθηκαν με επιτυχία και χωρίς κανένα σύμβαμα (οι περιπτώσεις μη ολοκλήρωσης της εξέτασης αφορούσαν σε μια γυναίκα με προηγούμενη δεξιά πνευμονεκτομή και υποτροπή καρκίνου στον αριστερό κύριο βρόγχο, στην οποία υπήρχε αντένδειξη

για χορήγηση καταστολής, και σε άλλη μια γυναίκα με πολύ ζωηρά φαρυγγικά αντανάκλαστικά, που δεν επιθυμούσε να λάβει καταστολή). Σε μία περίπτωση παρατηρήθηκε σημαντική και παρατεταμένη υποξυγοναιμία που αντιμετωπίστηκε με ενδοφλέβια χορήγηση φλουμαζενίλης (Anexate), του ειδικού αντιδότη της μιδαζολάμης, χωρίς συνέπειες για τον ασθενή. Τέλος, ένας ασθενής συμπτωματικά παρουσίασε κοιλική μαρμαρυγή την ημέρα της προγραμματισμένης εξέτασης (προ της εκτέλεσης οποιουδήποτε χειρισμού ή της χορήγησης κάποιου φαρμάκου). Η βρογχοσκόπηση αναβλήθηκε για 24 ώρες και έγινε μετά την ανάταξη της αρρυθμίας, χωρίς προβλήματα.

## Γ. Κλινικά στοιχεία

Η απόφαση για τη διενέργεια βρογχοσκόπησης σε όλες τις περιπτώσεις ελήφθη από πνευμονολόγο, με βάση τα κλινικά δεδομένα (ιστορικό, ευρήματα) (Πίνακας 1) και τις ακτινολογικές εικόνες (Πίνακας 2) των ασθενών, πολλοί από τους οποίους είχαν περισσότερα από ένα ενδεικτικά στοιχεία. Αιμόπτυση, επίμονος βήχας, δύσπνοια και προηγούμενο ιστορικό κακοήθους νόσου (ενδοθωρακικής ή εξωθωρακικής, σχεδόν πάντα σε συνδυασμό με ύποπτα ακτινολογικά ευρήματα) ήταν οι κυριότερες ενδείξεις για την εξέταση. Οι πιο συχνές ακτινολογικές εικόνες ήταν πνευμονική μάζα, ατελεκτασία, λεμφαδενοπάθεια και πύκνωση/πνευμονία.

Ο Πίνακας 3 παρουσιάζει τα τελικά συμπεράσματα της βρογχοσκοπικής εξέτασης, ενώ οι επιμέρους βρογχοσκοπικές εικόνες εκτίθενται στον Πίνακα 4. Απολύτως φυσιολογικά ή μη αποκαλυπτικά ευρήματα καταγράφηκαν σε 47 ασθενείς, ενώ 30 είχαν μόνο εικόνα φλεγμονής του βρογχικού τοιχώματος, χωρίς ειδικούς χαρακτήρες. Σε 18 ασθενείς υπήρχαν άφθονες βρογχικές εκκρίσεις (σε 2 ασθενείς με μορφή βυσμάτων), και η βρογχοσκόπηση είχε κυρίως θεραπευτικό/ανακουφιστικό σκοπό.

Σε 50 βρογχοσκοπήσεις δεν ελήφθη κανενός είδους υλικό για ιστολογική ή κυτταρολογική εξέταση. Στις υπόλοιπες χρησιμοποιήθηκαν (κατά περίπτωση και σε διάφορους συνδυασμούς) η οδοντωτή λαβίδα βιοψίας (120), η βρογχική ψήκτρα (90) και το απλό έκπλυμα με φυσιολογικό ορό (136). Γενικά δεν χρησιμοποιήθηκε η διαβρογχική βελόνη, η διαβρογχική βιοψία και η βρογχοκυψελιδική έκπλυση (BAL), κυρίως για λόγους εργαστηριακούς (δυνατότητα επεξεργασίας



**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** Κλινικά στοιχεία βρογχοσκοπηθέντων ασθενών

Αιμόπτυση	46
Βήχας	41
Ιστορικό καρκίνου	30
Δύσπνοια	23
Ασυμπτωματικός	23
Πυρετός	20
Πνευμονία/λοιμώξεις	19
Απώλεια βάρους	18
Θωρακικό άλγος	15
Εξωθωρακικές μεταστάσεις	13
Ατελεκτασία	11
Βράγχος φωνής	6
Απόχρεμψη	5
Νευρολογικές εκδηλώσεις	4
Πλευριτική συλλογή	4
Αδυναμία/καταβολή	3
Αναιμία	3
Λεμφαδενοπάθεια	3
Παλαιά/πιθανή φυματίωση	3
Πληκτροδακτυλία	3
Συριγμός ετερόπλευρος	3
Εισρόφηση	2
Εμπύημα	2
Μεταλλωρύχος	2
Προηγηθείσα ακτινοβολία	2
Αιμορραγία από τραχειοσωλήνα	1
Δυσφαγία	1
Εφιδρώσεις	1
Θετική Mantoux	1
Κάκωση ημιθωρακίου	1
Λήψη αμιωδαρόνης	1
Οίδημα προσώπου (σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας)	1
Παρατεταμένη διασωλήνωση	1
Προεγχειρητική εκτίμηση	1
Προηγηθείσα τραχειοστομία	1
Σύνδρομο Eaton-Lambert	1

(Σημ. Μερικοί ασθενείς είχαν περισσότερα από ένα στοιχεία)

δειγμάτων). Σε 62 περιπτώσεις το υλικό των δειγμάτων χαρακτηρίστηκε ως αρνητικό ή μη διαγνωστικό, ενώ 7 ασθενείς δεν προσκόμισαν τα αποτελέσματα των ιστοπαθολογικών εξετάσεών τους (που έγιναν εκτός Κλινικής). Τα ιστολογικά ευρήματα παρατίθενται συνοπτικά στον Πίνακα 5.

Σε 61 από τις 83 περιπτώσεις (73,5%) που είχαν βρογχοσκοπικά ορατές ενδείξεις κακοήθειας (ενδοβρογχική μάζα ή οζίδιο, στένωση/απόφραξη λοβαίου

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.** Ακτινολογικά ευρήματα

Πνευμονική μάζα	63
Ατελεκτασία	37
Λεμφαδενοπάθεια	28
Πύκνωση/πνευμονία	27
Μονήρης όζος	19
Πυλαία διόγκωση	18
Απόστημα/κοιλότητα	12
Φυσιολογική	10
Πολλαπλά οζίδια	6
Υπεζωκοτική συλλογή	6
Διάχυτη/διάμεση σκίαση	5
Μετεγχειρητική εικόνα	3
Ατυπες σκιάσεις	2
Μάζα μεσοθωρακίου	2
Υποαερισμός πνεύμονος	2
Μετακτινικές αλλοιώσεις	1
Βρογχεκτασίες	1
Πνευμομεσοθωράκιο	1
Στένωση βρόγχου	1
Υπεραερισμός άνω λοβού	1

(Σημ. Μερικοί ασθενείς είχαν περισσότερα από ένα ευρήματα)

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3.** Συμπέρασμα βρογχοσκόπησης

Παθολογική	106
Μη αποκαλυπτική/φυσιολογική	41
Εικόνα φλεγμονής	30
Αναρρόφηση εκκρίσεων	18
Μετεγχειρητική εικόνα	2
Έλεγχος παλαιάς τραχειοστομίας	1
Δεν ολοκληρώθηκε	2
<b>ΣΥΝΟΛΟ</b>	<b>200</b>

ή τμηματικού βρόγχου, διαπλάτυνση τρόπιδος), τα ληφθέντα υλικά έδωσαν διαγνωστικό αποτέλεσμα. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις διαπιστώθηκαν μόνο φλεγμονώδη ή μη ειδικά ιστολογικά στοιχεία. Εξάλλου, υπήρξαν 4 περιπτώσεις με μη αποκαλυπτική βρογχοσκόπηση και θετικά για κακοήθεια (σε όλες τις περιπτώσεις αδενικού τύπου) 'τυφλά' δείγματα.

Τέλος, σε 9 περιπτώσεις όπου η βρογχοσκόπηση ήταν μη διαγνωστική παρά την ισχυρή κλινικο-ακτινολογική υποψία νεοπλασίας οι ασθενείς παραπέμφθηκαν για περαιτέρω διερεύνηση κατά περίπτωση (π.χ. βρογχοσκόπηση υπό ακτινοσκοπικό έλεγχο, κατευθυνόμενη διατοχωματική βιοψία κτλ.).

**ΠΙΝΑΚΑΣ 4.** Βρογχοσκοπικά ευρήματα

Φυσιολογικά	34
Ενδοβρογχική μάζα	31
Φλεγμονή	24
Βρογχική στένωση	19
Άφθονες εκκρίσεις	18
Απόφραξη βρόγχου	17
Αιμορραγικές εστίες	16
Εκβλαστήσεις/οζίδια	12
Τοιχωματικές αλλοιώσεις μη άλλως οριζόμενες	11
Διαπλάτυση τρόπιδος	10
Μετεγχειρητική κατάσταση	4
Χρονία βρογχίτις	4
Εξωαυλική συμπίεση	3
Πάρεση φωνητικής χορδής	3
Πήγμα αίματος	3
Βύσματα εκκρίσεων	2
Γαστρικό υγρό στην τρόπιδα	1
Ευμεγέθης ευρυαγγεία στον υποφάρυγγα	1
Στένωση από ράμμα	1
Συρίγγιο στο έσω τοίχωμα του ΑΡ στελεχιαίου	1
(Σημ. Μερικοί ασθενείς είχαν περισσότερα από ένα ευρήματα)	

**ΠΙΝΑΚΑΣ 5.** Ιστολογικά αποτελέσματα

Δεν ελήφθησαν υλικά	50
Αρνητικά/μη διαγνωστικά	62
Πλακώδες Ca	24
Αδενοκαρκίνωμα	14
Φλεγμονή	14
Μικροκυτταρικό Ca	12
Άγνωστο αποτέλεσμα	7
Ύποπτο μη μικροκυτταρικό Ca	5
Αδενοπλακώδες Ca	3
Λειομυοσάρκωμα	2
Μεγαλοκυτταρικό Ca	2
Βρογχοκυψελιδικό Ca	1
Καρκινοειδές	1
Κοκκίωδης ιστός	1
Λέμφωμα	1
Πλακώδης μεταπλασία	1
ΣΥΝΟΛΟ	200

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

1. Η καλύτερη ένδειξη για τη βρογχοσκόπηση είναι η σωστή κλινική εκτίμηση του ασθενούς, η οποία βέβαια θα πρέπει να ολοκληρωθεί με επαρκή αξιολόγηση των απεικονιστικών και άλλων ευρημάτων.

Όπως αναφέρει ο Stradling,<sup>2</sup> η βρογχοσκόπηση ως διαγνωστική εξέταση πιθανότατα υποεκτιμάται από τους κλινικούς ιατρούς, και συνεπώς δεν χρησιμοποιείται τόσο συχνά όσο θα έπρεπε. Η υποεκτίμηση αυτή βασίζεται σε ανεπαρκή γνώση των ενδείξεων και των δυνατοτήτων της εξέτασης. Ο Stradling γράφει χαρακτηριστικά ότι ο ιατρός θα πρέπει να σκέφτεται τη διενέργεια βρογχοσκόπησης ακόμη και βάσει του ιστορικού μόνο, διότι οι εκπλήξεις είναι συχνές: αιμόπτυση, βήχας ανεξήγητος ή μεταβολή ενός χρόνιου βήχα (ιδίως σε ενεργούς ή πρώην καπνιστές), μονόπλευρος συριγμός ή ανεξήγητη δύσπνοια μπορεί να χρειάζονται ενδοσκοπική διερεύνηση. Παθολογικές ακτινολογικές εικόνες, επίμονες ή υποτροπιάζουσες λοιμώξεις, υπόνοια εισόδου ξένου σώματος στους αεραγωγούς (που μπορεί να εκδηλώνεται κλινικά με ετερόπλευρο συριγμό ή να χαρακτηρίζεται ως «επίμονο άσθμα»), υπεζωκοτικές συλλογές αδιευκρίνιστης αιτίας, ακόμη και εξωθωρακικές εκδηλώσεις χωρίς άλλη κλινικά εμφανή αιτία ή πνευμονική συμμετοχή (π.χ. λεμφαδενοπάθεια τραχήλου, πληκτροδακτυλία, σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας ή εγκεφαλικές μεταστάσεις σε καπνιστή) αποτελούν πρόσθετες ενδείξεις για βρογχοσκόπηση.<sup>2</sup>

Άλλοι παράγοντες που συντελούν στη σχετικά περιορισμένη εφαρμογή της βρογχοσκόπησης είναι η ανεπαρκής τεχνική κατάρτιση, η αδικαιολόγητη ανησυχία των ασθενών (και μερικές φορές και γιατρών, μη πνευμονολόγων) για πιθανά συμβάματα και επιπλοκές (που οφείλεται σε ελλιπή πληροφόρηση και ανεπαρκείς εξηγήσεις), αλλά και οικονομικές θεωρήσεις (π.χ. κόστος για τον ασθενή λόγω μη επαρκούς ασφαλιστικής κάλυψης) και πρακτικά προβλήματα (π.χ. απόσταση από ειδικό κέντρο, χρόνος αναμονής για ραντεβού σε νοσοκομείο, προαπαιτούμενες εξετάσεις κ.λπ.).

2. Η διαγνωστική απόδοση της βρογχοσκόπησης εξαρτάται οπωσδήποτε από την επιλογή των ασθενών (κλινικές ενδείξεις, ακτινολογικά ευρήματα), την τεχνική κατάρτιση και εμπειρία του βρογχοσκόπου, αλλά και τη λήψη των καταλλήλων κατά περίπτωση δειγμάτων και την καλή επεξεργασία τους. Στους ασθενείς της παρούσης εργασίας πρακτικά αξιολογήθηκαν μόνο τα παθολογοανατομικά/κυτταρολογικά ευρήματα, ενώ δεν εξετάσθηκε η απόδοση

των μικροβιολογικών εξετάσεων (που αριθμητικά ήταν πολύ λιγότερες).

Το ποσοστό επίτευξης διάγνωσης σε περιπτώσεις με βρογχοσκοπικά ορατές βλάβες στους ασθενείς μας (73,5%) δεν απέχει από τα διεθνή πρότυπα,<sup>3</sup> που ορίζουν ως επιθυμητό στόχο 80% θετική ιστολογική εξέταση επί υπάρξεως ορατού όγκου.

Ωστόσο, η βρογχοσκόπηση δεν θα πρέπει να θεωρείται αποτελεσματική μόνο όταν θέτει μια ακριβή διάγνωση. Στην παρούσα εργασία ένας σημαντικός αριθμός βρογχοσκοπήσεων (36/200, 18%) έγινε σε ασθενείς που είχαν κλινική ή ακτινολογική υπόνοια κακοήθειας (π.χ. αιμόπτυση σε καπνιστή, πύκνωση που δεν υποχωρούσε κτλ.), στους οποίους τα βρογχοσκοπικά ευρήματα απέβησαν αρνητικά. Ο αποκλεισμός της κακοήθους νόσου στις περιπτώσεις αυτές έχει μεγάλη σημασία για τον καθησυχασμό του ασθενούς (και του ιατρού).

3. Γενικά η βρογχοσκόπηση μπορεί να διεξαχθεί με ασφάλεια, υπό ορισμένες προϋποθέσεις. Θα πρέπει να γίνεται καλή επιλογή των ασθενών και προσεκτική παρακολούθησή τους κατά τη διενέργεια της εξέτασης. Η χρήση τεχνικών λήψης υλικού θα πρέπει να γίνεται ανάλογα με την γενική κατάσταση του ασθενούς, τα βρογχοσκοπικά ευρήματα, την εμπειρία του βρογχοσκόπου (π.χ. στη διενέργεια διαβρογχικής βιοψίας ή στη χρήση διαβρογχικής βελόνης) και την διαθέσιμη υποδομή για αντιμετώπιση τυχόν συμβαμάτων (π.χ. τρόλεϋ ανάνηψης, ύπαρξη ΜΕΘ, ύπαρξη θωρακοχειρουργού κτλ.), αλλά και για κατάλληλη επεξεργασία των δειγμάτων (π.χ. βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα). Όταν τηρούνται οι προϋποθέσεις αυτές, τα συμβάματα περιορίζονται στο ελάχιστο.

Απαραίτητη για την ασφαλή διενέργεια της βρογχοσκόπησης, αλλά και για τη διευκόλυνση του εξετάζοντος ιατρού, είναι η παρουσία τουλάχιστον μιας νοσηλεύτριας με εμπειρία στον χειρισμό, την συντήρηση και τον καθαρισμό των ενδοσκοπίων και των συνοδών εξαρτημάτων (λαβίδες, ψήκτρες κ.λπ.).<sup>4</sup> Η νοσηλεύτρια και ο πεπειραμένος βοηθός, όπου υπάρχει, οπωσδήποτε εξασφαλίζουν καλύτερες συνθήκες για άμεση αντιμετώπιση τυχόν προβλημάτων. Παρόλο που τα συμβάματα από τη διαγνωστική βρογχοσκόπηση (ιδίως όταν δεν χρησιμοποιούνται ειδικές 'αιματηρές' τεχνικές) είναι σπάνια, η ύπαρξη οργανωμένης μονάδας εντατικής

θεραπείας παρέχει ένα ακόμη επίπεδο ασφάλειας στις επεμβατικές πράξεις. Εξάλλου, επειδή πολλοί ασθενείς θα λάβουν κάποιο βαθμό καταστολής και θα χρειασθούν μια περίοδο αποκατάστασης μετά τη βρογχοσκόπηση, είναι απαραίτητο να υπάρχει δυνατότητα βραχείας φιλοξενίας/νοσηλείας του ασθενούς. Για τους λόγους αυτούς δεν θεωρείται αποδεκτό να γίνεται βρογχοσκόπηση σε συνθήκες ιδιωτικού ιατρείου. Η επαρκής κατάρτιση και εμπειρία του πνευμονολόγου που επιτελεί τη βρογχοσκόπηση θεωρείται αυτονόητη προϋπόθεση. Σε μεγάλη κριτική ανασκόπηση των βρογχοσκοπήσεων που έγινε πριν μερικά χρόνια στη Σκωτία, ένα από τα κριτήρια ελέγχου ήταν ότι ο επιβλέπων πνευμονολόγος έπρεπε να έχει εκτελέσει τουλάχιστον 100 βρογχοσκοπήσεις.<sup>3</sup> Εξάλλου, δεν θα πρέπει να λησμονούμε ότι για τη διατήρηση της τεχνικής επάρκειας είναι απαραίτητη η τακτική διενέργεια σημαντικού αριθμού βρογχοσκοπήσεων.

4. Η ανοχή της εξέτασης από τους ασθενείς της μελέτης μας γενικά ήταν καλή, ακόμη κι εκεί που δεν χρησιμοποιήθηκε κανενός είδους καταστολή (στο 65% των ασθενών). Πιστεύουμε ότι στο αποτέλεσμα αυτό συνέβαλε σε μεγάλο βαθμό η σωστή προετοιμασία των ασθενών, με την απαραίτητη ενημέρωση προ της εξέτασης και με απλές επεξηγήσεις των χειρισμών κατά τη διάρκεια της εξέτασης,<sup>5</sup> κάτι που ο A. Mehta [προσωπική επικοινωνία] ονομάζει 'φωνητική αναισθησία' (vocal anesthesia). Κατά τη φαρμακευτική προετοιμασία των ασθενών, η χορήγηση ατροπίνης ως πρακτική 'ρουτίνας' προ της βρογχοσκόπησης έχει καταργηθεί εδώ και χρόνια, γεγονός που έχει περιληφθεί στις υπάρχουσες οδηγίες,<sup>4</sup> καθώς έχει αποδειχθεί και με προοπτικές μελέτες ότι δεν προσφέρει κάποιο πλεονέκτημα.<sup>6,7</sup> Ως προς τα κατασταλτικά φάρμακα, σε συγκριτική μελέτη που κάναμε στο Cardiff προ ετών διαπιστώσαμε ότι η φαιτανύλη και η μιδαζολάμη ήταν ισοδύναμες ως προς την ικανοποίηση του ασθενούς, αλλά και την άνεση του βρογχοσκόπου στη διενέργεια της εξέτασης. Η μιδαζολάμη υπερείχε ως προς το αμνησιακό αποτέλεσμα, ενώ η φαιτανύλη, ως οπιοειδές, ήταν πιο αποτελεσματική στην αντιμετώπιση του βήχα.<sup>8</sup> Πιστεύουμε ότι η καταστολή δεν θα πρέπει να είναι απαραίτητος κανόνας για τη διενέργεια της βρογχοσκόπησης, αλλά να χρησιμοποιείται κατά περίπτωση. Ωστόσο, σύμφωνα

με έναν τουλάχιστον ειδικό [U. Prakash, προσωπική επικοινωνία], η συστηματική αποφυγή της καταστολής δεν δικαιολογείται: η χρήση της μειώνει το άγχος, βελτιώνει την ανοχή και τη συνεργασία του ασθενούς και επιτρέπει στον βρογχοσκόπο να ολοκληρώσει την εξέταση χωρίς βίαιους χειρισμούς και τραυματισμό του βρογχικού δένδρου

Οπωσδήποτε για τη διενέργεια της βρογχοσκόπησης απαιτείται καλή τοπική αναισθησία, ιδίως του υποφάρυγγα, των φωνητικών χορδών και των κεντρικών αεραγωγών. Οι χρησιμοποιούμενες τεχνικές ποικίλλουν, ανάλογα με τον ασθενή και την προτίμηση του βρογχοσκόπου. Σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η τοξικότητα της λιδοκαΐνης, ώστε να μη γίνεται υπέρβαση των δόσεων που αθροιστικά χορηγούνται στα διάφορα τμήματα της αναπνευστικής οδού.

5. Για την ευρύτερη και καλύτερη διενέργεια της διαγνωστικής βρογχοσκόπησης θα μπορούσαν να εξετασθούν κάποια πρόσθετα εκπαιδευτικά και θεσμικά μέτρα, εκτός από όσα ήδη αναφέραμε παραπάνω, και συγκεκριμένα:
  - Ο επαναπροσδιορισμός των ενδείξεων της βρογχοσκόπησης από ομάδα εργασίας της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρίας, με δημιουργία σαφών οδηγιών (guidelines) (υπάρχουν ανάλογες της BTS<sup>4</sup> και της ATS<sup>9</sup>).
  - Η εκπαίδευση όλων των πνευμονολόγων στη διαγνωστική βρογχοσκόπηση θεωρείται αυτονόητη. Η εκπαίδευση αυτή μπορεί να γίνεται είτε με τη μορφή της 'αποκλειστικής' απασχόλησης στο βρογχοσκοπικό εργαστήριο για ορισμένους μήνες της ειδίκευσης, είτε με τη μορφή της διενέργειας μιας τακτικής (π.χ. εβδομαδιαίας) λίστας βρογχοσκοπήσεων από τον κάθε ειδικευόμενο σε όλη τη διάρκεια της ειδίκευσής του (ή και με συνδυασμό των δυο μεθόδων). Πιστεύουμε ότι η δεύτερη τακτική παρέχει πολύ μεγαλύτερη διαχρονική εμπειρία και τεχνική επάρκεια στον εκπαιδευόμενο.
  - Η εκπαίδευση παρεμφερών ειδικοτήτων (θωρακοχειρουργοί, εντατικολόγοι) για χρονικό διάστημα ανάλογο με την επιτελούμενη ειδικότητα.

- Η δημιουργία μεγάλων τριτοβαθμίων ενδοσκοπικών κέντρων που θα έχουν βρογχοσκόπια όλων των διαμετρημάτων (παιδιατρικά, ρινοσκόπια), με δυνατότητα ψηφιακής καταγραφής (βιντεοσκόπηση) για αρχειοθέτηση και λεπτομερή στατιστική ανάλυση.
- Η παράλληλη δημιουργία τμημάτων επεμβατικής πνευμονολογίας με συνδρομή παρεμφερών ειδικοτήτων (θωρακοχειρουργών, αναισθησιολόγων)
- Η άμεση επαφή/διασύνδεση των μικρών διαγνωστικών μονάδων με μεγάλα κέντρα για αντιμετώπιση πολύπλοκων περιστατικών
- Η τακτική εφαρμογή του κριτικού ελέγχου από αρμόδια επιστημονικά όργανα σε όλες τις επεμβατικές διαγνωστικές πράξεις, ώστε να διασφαλίζεται η ποιότητα και να αποφεύγονται σφάλματα ή παραλείψεις.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Η διαγνωστική ινοβρογχοσκόπηση είναι ασφαλής ιατρική πράξη, που μπορεί να γίνει με ευχέρεια σε εξωτερικούς ασθενείς, ακόμη και χωρίς την ανάγκη φαρμακευτικής καταστολής.
2. Η αξία της βρογχοσκόπησης έγκειται τόσο στη διάγνωση συγκεκριμένων παθολογικών οντοτήτων, όσο και στον αποκλεισμό κακοήθων καταστάσεων εκεί που υπάρχουν ύποπτα συμπτώματα, κλινικά ευρήματα ή ακτινολογικά σημεία.
3. Η διατήρηση της τεχνικής επάρκειας στη βρογχοσκόπηση προϋποθέτει την τακτική εκτέλεση αριθμού βρογχοσκοπήσεων και των συνοδών διαδικασιών (π.χ. λήψη βιοψιών, εκπλυμάτων κ.λπ.).
4. Δεδομένου ότι οι επεμβατικές ιατρικές πράξεις δεν καλύπτονται επαρκώς από τα επίσημα ασφαλιστικά ταμεία, είναι επιτακτική η ανάγκη ριζικής αναθεώρησης των αμοιβών, ώστε η διενέργεια οποιασδήποτε ενδεδειγμένης διαγνωστικής διαδικασίας να μη γίνεται οικονομικά επαχθής για τους ασθενείς.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε κείμενο στα αγγλικά).

# Πνευμονική Ιστιοκύττωση Langerhans: Κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα σε 11 Έλληνες ασθενείς και Ανασκόπηση της Βιβλιογραφίας

**Φ. Διαμαντέα<sup>1</sup>,  
Δ. Μερμήγκης<sup>1</sup>,  
Τ. Ρούσσου<sup>3</sup>,  
Χ. Μερμήγκης<sup>2</sup>,  
Κ. Τσακανικά<sup>4</sup>,  
Ν. Καραγιαννίδης<sup>1</sup>,  
Β. Πολυχρονόπουλος<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Γ' Πνευμονολογικό Τμήμα, Σισμανόγλειο ΓΠΝΑ  
<sup>2</sup>401 Γενικό Νοσοκομείο, <sup>3</sup>Γενικό Νοσοκομείο Ερ-  
ρίκος Ντυνάν, <sup>4</sup>Κυτταρολογικό Τμήμα και Μονάδα  
Lavage, Σισμανόγλειο ΓΠΝΑ

#### Λέξεις κλειδιά:

- πνευμονική ιστοκύττωση Langerhans
- κάπνισμα
- CD1a αντιγόνο
- S-100 πρωτεΐνη
- βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα

#### Αλληλογραφία:

Φ. Διαμαντέα  
Μπάμπη Αννίνου  
111 44 Αθήνα  
Τηλ.: 6944 692376, 210 6454061, 210 8039099  
e-mail: fdiamantea@yahoo.co.uk

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ.** Η Πνευμονική Ιστιοκύττωση είναι σπάνια νόσος. Στη μελέτη μας περιγράφουμε τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα 11 Ελλήνων ασθενών και συγχρόνως παραθέτουμε σχετική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, αναφορικά με την παθογένεια, την κλινική πορεία, την κλινικοεργαστηριακή τεκμηρίωση και την πρόγνωση αυτού του νοσήματος. Η ηλικία των ασθενών μας κυμαινόταν από 18-79 ετών, ήταν σχεδόν όλοι καπνιστές, τα κυριότερα συμπτώματα κατά τον χρόνο της διάγνωσης ήταν ο βήχας και η δύσπνοια στην κόπωση, ενώ εξωπνευμονική εντόπιση της νόσου συνυπήρχε σε 3 ασθενείς. Τα απεικονιστικά ευρήματα ήταν ενδεικτικά της νόσου σε 7 ασθενείς, ενώ ο λειτουργικός έλεγχος ήταν παθολογικός στην πλειοψηφία των ασθενών. Η διάγνωση τέθηκε με ανοιχτή βιοψία πνεύμονος σε 1 ασθενή, θωρακοσκοπική βιοψία σε 3 ασθενείς, ανίχνευση των ειδικών ανοσοϊστοχημικών δεικτών στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα σε 6 ασθενείς και βάσει τυπικών απεικονιστικών ευρημάτων σε 1 ασθενή. Σε όλους τους ασθενείς συνεστήθη διακοπή του καπνίσματος ως μοναδική θεραπευτική παρέμβαση. Δεδομένα παρακολούθησης ήταν διαθέσιμα σε 7 ασθενείς. *Πνεύμων 2007, 20(1):63-72.*

#### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Ιστιοκύττωση Langerhans (Langerhans Cell Histiocytosis-LCH), αποτελεί μέρος μιας ομάδας νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από μονοκλωνική υπερπλασία και διήθηση των ιστών από κύτταρα τύπου Langerhans.<sup>1</sup> Η επίπτωση της νόσου είναι σπάνια και κυμαίνεται μεταξύ 1/200.000 με 1/2.000.000 άτομα/έτος, όμοια και στα 2 φύλα.<sup>2</sup>

Τα όργανα που συνήθως προσβάλλονται στην ιστοκύττωση Langerhans είναι οι πνεύμονες, τα οστά, το δέρμα, η υπόφυση, το ήπαρ, οι λεμφαδένες και ο θυρεοειδής αδένας. Οι πνεύμονες προσβάλλονται είτε μεμονωμένα είτε στο πλαίσιο πολυσυστηματικής προσβολής. Η

μονοσυστηματική νόσος (single-system disease), χαρακτηρίζεται από την προσβολή ενός οργάνου (συνήθως οστών, πνευμόνων ή δέρματος), έχει συνήθως καλοήγη πορεία και μπορεί να υποστρέψει αυτόματα. Ο όρος «Πνευμονική Ιστιοκύττωση Langerhans» («Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis» – PLCH) αφορά ακριβώς στην περιορισμένη μορφή της νόσου των ενηλίκων, όπου οι πνεύμονες προσβάλλονται μεμονωμένα ή καθ' υπερβολήν (παλαιότερα για την μεμονωμένη προσβολή των πνευμόνων χρησιμοποιούνταν ο όρος «ηωσινόφιλο κοκκίωμα του πνεύμονα»).<sup>1</sup> Μορφές πολυσυστηματικής νόσου Langerhans αποτελούν η νόσος Letterer-Siwe και Hand-Schuller-Christian (χαρακτηριστική η τριάδα: εξόφθαλμος, άποιος διαβήτης και οστικές αλλοιώσεις), οι οποίες συνήθως εμφανίζονται στην παιδική ηλικία, σπανίως αφορούν ενήλικες, και συνοδεύονται από κακή πρόγνωση.

Εξελίξεις στις ανοσοϊστοχημικές τεχνικές με τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων, κατά την τελευταία 15ετία, όπως επίσης και η χρήση της Αξονικής Τομογραφίας Θώρακος Υψηλής Ευκρίνειας (High Resolution Computed Tomography – HRCT), συνέβαλαν σημαντικά στην διάγνωση αυτού του νοσήματος και υποκατέστησαν την ανοιχτή βιοψία πνεύμονα σε πολλές περιπτώσεις. Παρόλα αυτά, πολλά ερωτηματικά παραμένουν ακόμα σχετικά με την αιτιοπαθογένεια, την κλινική πορεία, τη θεραπεία και την πρόγνωση του σπάνιου αυτού νοσήματος.

Στην παρούσα μελέτη παρουσιάζουμε τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα 11 Ελλήνων ασθενών με Πνευμονική Ιστιοκύττωση, οι οποίοι διεγνώσθησαν σε 4 μεγάλα Νοσοκομεία της Αθήνας.

## ΜΕΘΟΔΟΣ

Αναδρομικά μελετήσαμε τα δημογραφικά (ηλικία διάγνωσης της νόσου, καπνιστική συνήθεια), κλινικά (συμπτωματολογία, κλινική σημειολογία), απεικονιστικά και εργαστηριακά δεδομένα (βιοψία πνευμονικού παρεγχύματος, βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα και ειδικοί ανοσοϊστοχημικοί δείκτες, λειτουργικός έλεγχος της αναπνοής), σε 11 Έλληνες ασθενείς με πνευμονική ιστοκύττωση που νοσηλεύθηκαν σε 4 μεγάλα νοσοκομεία της Αθήνας την τελευταία 5ετία (2001 – 2005), εκτός από μία ασθενή, η οποία διαγνώσθηκε το 1993 και μέχρι σήμερα παρακολουθείται τακτικά.

Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν ασθενείς με επι-

βεβαιωμένη πνευμονική ιστοκύττωση είτε με βιοψία πνεύμονος (ανοιχτή ή θωρακοσκοπική βιοψία), είτε με βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (Bronchoalveolar Lavage = BAL), όπου με ειδικούς ανοσοϊστοχημικούς δείκτες ανιχνεύθηκαν τα κύτταρα Langerhans σε ποσοστό διαγνωστικό για την νόσο, όπως αναφέρεται στη συνέχεια. Σε μια ασθενή, η διάγνωση τέθηκε από τα χαρακτηριστικά ευρήματα της νόσου στην HRCT και επιβεβαιώθηκε από τη θεαματική βελτίωση των απεικονιστικών ευρημάτων, από τη στιγμή που η ασθενής διέκοψε το κάπνισμα.

Δεδομένα σχετικά με την πορεία της νόσου και την κλινικοεργαστηριακή παρακολούθηση των ασθενών (follow-up) ήταν διαθέσιμα σε 7 ασθενείς.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα δημογραφικά και τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών που συμπεριελήφθησαν στην μελέτη αναφέρονται στους Πίνακες 1 και 2, αντίστοιχα. Συμπεριελήφθησαν 5 άνδρες και 6 γυναίκες με μέση ηλικία 30 ετών. Ο νεότερος ασθενής ήταν 18 ετών και ο μεγαλύτερος 79 κατά τον χρόνο της διάγνωσης.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** Δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών κατά τον χρόνο διάγνωσης

<b>Φύλο</b>	
Ανδρες	5
Γυναίκες	6
<b>Ηλικία (*)</b>	
Μέση (± SD)	35(±18,7)
Διάμεση	30
Εύρος	18-79
<b>Καπνιστική συνήθεια</b>	
Καπνιστές	10
Πρώην	-
Μη καπνιστές	-
Άγνωστο	1
<b>Πακέτα/έτη (*)</b>	
Μέση (± SD)	33,2
Διάμεση	21
Εύρος	3-100

(\*) Mean=μέση τιμή,  
median=διάμεση τιμή,  
range=εύρος διακύμανσης τιμών

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.** Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών κατά τον χρόνο διάγνωσης

<b>Συμπτώματα</b>	<b>Αριθμός ασθενών (% συνόλου)</b>
Κανένα	1 (9%)
Βήχας	7 (63,6%)
Δύσπνοια	6 (54,5%)
Καταβολή	2 (18,2%)
Πλευριτικό άλγος	-
Πνευμοθώρακας	2 (18,2%)
Πυρετός	3 (27,3%)
Αιμόπτυση	-
Απώλεια βάρους	1 (9%)
<b>Εξωπνευμονικές εκδηλώσεις</b>	
Υπόφυση	1
Οστά	1
Δέρμα	-
Λεμφαδένες-ήπαρ	1

Όλοι οι ασθενείς της μελέτης, πλην ενός, του οποίου η καπνιστική συνήθεια δεν καταγραφόταν στο εμπιστευτικό του, ήταν ενεργοί καπνιστές.

Όσον αφορά στην κλινική εικόνα των ασθενών κατά τον χρόνο της διάγνωσης, βήχας και δύσπνοια ήταν τα συχνότερα συμπτώματα, σε ποσοστό 63,6% και 54,5% αντίστοιχα, ενώ ακολουθούν ο πυρετός (27,3%), η κακουχία-καταβολή (18,2%) και η απώλεια σωματικού βάρους (9%). Σε 2 ασθενείς (18,2%) ο αυτόματος πνευμοθώρακας ήταν η πρώτη κλινική εκδήλωση της νόσου, ενώ μια ασθενής ήταν εντελώς ασυμπτωματική και η υπόνοια του νοσήματος τέθηκε σε τυχαίο ακτινολογικό έλεγχο. Εξωπνευμονικές εκδηλώσεις διαπιστώθηκαν σε 3 ασθενείς, εκ των οποίων μια ασθενής εμφάνισε άποιο διαβήτη, σε έναν ασθενή διαπιστώθηκαν οστεολυτικού τύπου αλλοιώσεις στο κρανίο, τυπικές του ηωσινόφιλου κοκκιώματος, και σε έναν ασθενή ανευρέθηκε τραχηλική και μασχαλιαία λεμφαδενοπάθεια χωρίς χαρακτηριστικά κακοήθειας στην ιστολογική εξέταση. Στον ασθενή αυτόν δεν έγιναν οι ειδικές ανοσοϊστοχημικές χρώσεις προς αναζήτηση των κυττάρων Langerhans στο υλικό της βιοψίας των λεμφαδένων, αλλά επειδή η διάγνωση τέθηκε από βιοψία πνευμονικού παρεγχύματος (θωρακοσκοπική), η διόγκωση των λεμφαδένων εντάχθηκε στο πλαίσιο της ίδιας νόσου.

Τα ακτινολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών μας συνοψίζονται στον Πίνακα 3. Στην απλή ακτινογραφία θώρακος, σε 5 ασθενείς διαπιστώθηκαν δικτυο-οζιδιακού τύπου αλλοιώσεις στα μέσα και άνω πνευμονικά πεδία, με συνοδό διατήρηση ή αύξηση των πνευμονικών όγκων, δικτυωτού τύπου αλλοιώσεις με κατά τόπους σχηματισμό κύστεων σε 1 ασθενή, ενώ σε 2 ασθενείς διαφαίνονταν αλλοιώσεις τύπου μελικηρύθρας, με συνοδό μείωση των πνευμονικών όγκων. Σε 2 ασθενείς, η ακτινογραφία θώρακος έθετε αμυδρά την υποψία διαμέσου τύπου αλλοιώσεων (minimal findings), αλλά αξονική τομογραφία θώρακος ήταν απαραίτητη για να τεκμηριώσει τη διάγνωση. Τέλος, σε 1 ασθενή η απλή ακτινογραφία θώρακος ήταν φυσιολογική.

Στην υψηλής ευκρίνειας αξονική τομογραφία θώρακος (HRCT), συνύπαρξη κοιλοποιημένων οζιδίων και κύστεων με λεπτά ή παχιά τοιχώματα ήταν το κύριο εύρημα σε 6 ασθενείς, οζίδια διαμέτρου 1-3 mm ήταν το κύριο εύρημα σε 3 ασθενείς, ενώ κυρίως κύστει με λεπτά ή παχιά τοιχώματα και ελάχιστα οζίδια διαπιστώθηκαν σε 2 ασθενείς. Σε όλους τους ασθενείς τα ευρήματα εντοπιζόνταν στα άνω και μέσα πνευμονικά πεδία. Αλλοιώσεις τύπου μελικηρήθρας με καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος και βρογχεκτασίες εξ'έλεως συνυπήρχαν σε 2 ασθενείς. Τα ευρήματα στην HRCT θώρακος χαρακτηρίστηκαν από έμπειρο ακτινολόγο ως ενδεικτικά της νόσου σε 7 ασθενείς.

Ο λειτουργικός έλεγχος του αναπνευστικού (Πίνακας 4) ανέδειξε αποφρακτικό πρότυπο σε 5 ασθενείς, περιοριστικό σε 2, ενώ 3 ασθενείς είχαν φυσιολογικό λειτουργικό έλεγχο κατά τον χρόνο της διάγνωσης. Η διαχυτική ικανότητα των πνευμόνων (DLCO) είχε μετρηθεί σε 10 ασθενείς και ήταν μειωμένη στους 8. Σε 3/8 ασθενείς με μειωμένη διαχυτική ικανότητα, ο λοιπός λειτουργικός έλεγχος ήταν φυσιολογικός, γεγονός που υποσημαίνει την υψηλή ευαισθησία αυτού του δείκτη

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3.** Ακτινολογικά ευρήματα των ασθενών κατά τον χρόνο διάγνωσης

<b>Ευρήματα</b>	<b>Απλή ακτινογραφία</b>	<b>HRCT</b>
Ελάχιστα ή απόντα	3	-
Οζίδια και κύστεις	6	6
Κυρίως οζίδια	-	3
Κυρίως κύστεις	-	2
Εικόνα μελικηρήθρας	2	2 (*)

(\*) Μελικηρήθρα συνυπήρχε σε 2 ασθενείς

**ΠΙΝΑΚΑΣ 4.** Λειτουργικός έλεγχος των ασθενών κατά τον χρόνο διάγνωσης

Λειτουργική παράμετρος (*)	Αριθμός ασθενών	Τιμή
TLC-% προβλ.	10	
Μέση (± SD)		86,6(± 23,5)
Διάμεση		81,5
Εύρος		55-136
RV-% προβλ.	7	
Μέση (± SD)		132,7(± 53,7)
Διάμεση		102
Εύρος		87-233
FEV1-% προβλ.	10	
Μέση (± SD)		74,3(± 25,8)
Διάμεση		72,5
Εύρος		41-124
FEV1/FVC-% προβλ.	10	
Μέση (± SD)		75(± 13,8)
Διάμεση		80,5
Εύρος		47-91
DLCO-% προβλ.	10	
Μέση (± SD)		65,2(± 22,8)
Διάμεση		68
Εύρος		13-98
Λειτουργικό σύνδρομο		
κ.φ.	3	
Περιοριστικό	2	
Αποφρακτικό	5	
Μικτό	-	
↓DLCO	8	

(\*) TLC=ολική πνευμονική χωρητικότητα,

RV=υπολειπόμενος όγκος,

FEV1=ταχέως εκνεόμενος όγκος στο πρώτο δευτερόλεπτο της εκπνοής,

FVC=ταχέως εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα,

DLCO=διαχυτική ικανότητα πνευμόνων

στην πρώιμη διάγνωση της νόσου. Τέλος, σε 1 ασθενή δεν ήταν διαθέσιμος λειτουργικός έλεγχος κατά τον χρόνο της διάγνωσης.

Αέρια αίματος στην ηρεμία ήταν διαθέσιμα σε 9 ασθενείς και μετά κόπωση σε 5 από αυτούς. Υποξαιμία στην ηρεμία ( $PO_2 < 70$  mmHg) εμφάνιζαν 2 ασθενείς, ενώ πτώση της  $PO_2 > 4$  μονάδες μετά κόπωση εμφάνιζαν 3 ασθενείς (σε 2 από αυτούς η διαχυτική ικανότητα

ήταν μειωμένη, ενώ στον τρίτο ήταν φυσιολογική). Σε 2 ασθενείς τα αέρια αίματος μετά κόπωση αυξάνονταν, ενώ η αντίστοιχη διαχυτική ικανότητα ήταν μειωμένη (DLCO <75% προβλ.).

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι ο 79χρονος ασθενής της μελέτης μας, ο οποίος στην HRCT εμφάνιζε εκτεταμένες αλλοιώσεις τύπου μελικηρύθρας, στον λειτουργικό έλεγχο εμφάνιζε σχεδόν φυσιολογικούς όγκους και χωρητικότητες αλλά εκσεσημασμένη υποξαιμία και μείωση της διαχυτικής ικανότητας (FEV1 = 83% προβλ, FVC = 75% προβλ, FEV1/FVC = 83%, TLC = 55% προβλ, DLCO = 13% προβλ, και  $PO_2 = 36$  mmHg στον αέρα).

Η διάγνωση (Πίνακας 5) τέθηκε με ανοιχτή βιοψία πνεύμονος σε 1 ασθενή, με θωρακοσκοπική βιοψία σε 3 ασθενείς, ενώ σε 6 ασθενείς η διάγνωση τέθηκε από τον συνδυασμό των χαρακτηριστικών ανοσοϊστοχημικών ευρημάτων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL), με τα τυπικά ευρήματα της νόσου στην αξονική τομογραφία θώρακος. Τέλος σε μία ασθενή, καπνίστρια, η διάγνωση τέθηκε λόγω χαρακτηριστικών ευρημάτων της νόσου στην αξονική τομογραφία (συνύπαρξη οζιδίων με διαφόρου βαθμού κοιλοποίηση και κύστεων στους άνω λοβούς άμφω). Οι ανοσοϊστοχημικοί δείκτες στο BAL ήταν αρνητικοί σε αυτή την ασθενή. Επειδή ήταν ασυμπτωματική, δεν κρίθηκε αναγκαίο να υποβληθεί σε επεμβατική μέθοδο διάγνωσης της νόσου (VATS ή ανοιχτή βιοψία). Επίσης, η διαβρογχική βιοψία πνεύμονος δεν κρίθηκε αναγκαία σε αυτή την ασθενή, λόγω της σχετικά χαμηλής διαγνωστικής της αξίας (10-40% στις διάφορες σειρές) και λόγω του ότι τα ευρήματα εντοπίζονταν στους άνω λοβούς, όπου η διαβρογχική

**ΠΙΝΑΚΑΣ 5.** Μέθοδοι διάγνωσης της νόσου

Μέθοδος διάγνωσης(*)	Αριθμός ασθενών
VATS	3 (**)
OLB	1
HRCT	1
BAL	6

(CD1a % Range 10-28%)

(\*) VATS=video assisted thoracic surgery (θωρακοσκοπική βιοψία), OLB= open lung biopsy (ανοιχτή βιοψία πνεύμονος), HRCT=high resolution computed tomography (υψηλής ευκρίνειας αξονική τομογραφία θώρακος, BAL= bronchoalveolar lavage (βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα)

(\*\*) Στους 3 ασθενείς που διεγνώσθησαν με θωρακοσκοπική βιοψία (VATS) δεν είχε γίνει BAL



βιοψία είναι τεχνικά πιο δύσκολο να πραγματοποιηθεί, ενώ ο κίνδυνος πρόκλησης πνευμοθώρακα δεν είναι αμελητέος. Συνεστήθη μόνο διακοπή του καπνίσματος και 6 μήνες αργότερα η διάγνωση επιβεβαιώθηκε από την σημαντικού βαθμού βελτίωση των ακτινολογικών ευρημάτων στην HRCT, αφού η ασθενής διέκοψε το κάπνισμα.

Βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL) έγινε σε 8 ασθενείς και η ανοσοϊστοχημεία ανέδειξε CD1a θετικά σε 6 ασθενείς και S-100 θετική στους 5/6 παραπάνω ασθενείς. Σε έναν ασθενή οι ανοσοϊστοχημικοί δείκτες στο BAL ήταν αρνητικοί και σε έναν άλλο ασθενή δεν έγιναν. Δυστυχώς, στους ασθενείς που διεγνώσθησαν με θωρακοσκοπική βιοψία δεν είχε γίνει BAL, ενώ στην ασθενή που διεγνώσθη με ανοιχτή βιοψία (προ 16ετίας) έγινε BAL, χωρίς όμως προσδιορισμό των ανοσοϊστοχημικών δεικτών, διότι οι συγκεκριμένοι δείκτες δεν ήταν διαθέσιμοι.

Η κυτταρομετρία του BAL ανέδειξε αυξημένο ολικό αριθμό κυττάρων (>20 X 10<sup>6</sup> κύτταρα/mL) με υπεροχή των κυψελιδικών μακροφάγων (>48% του ολικού αριθμού κυττάρων), καθώς επίσης και ήπια αυξημένο αριθμό ηωσινοφίλων (6-12%) σε όλους τους ασθενείς.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η πνευμονική ιστοκύττωση είναι σπάνιο νόσημα. Σε μια μεγάλη σειρά ασθενών που υπεβλήθησαν σε ανοιχτή βιοψία πνεύμονος λόγω αγνώστου αιτιολογίας διάχυτη διάμεση πνευμονοπάθεια, ιστολογικά ευρήματα συμβατά με πνευμονική ιστοκύττωση διαπιστώθηκαν στο 5% των ασθενών αυτών, τεκμηριώνοντας τη σπανιότητα του νοσήματος.<sup>3</sup>

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και η καπνιστική συνήθεια των 11 ασθενών της μελέτης μας συνοψίζονται στον Πίνακα 1. Στη μελέτη μας διαπιστώσαμε σχεδόν ίση συχνότητα εμφάνισης της νόσου στα 2 φύλα. Η συχνότητα της νόσου στα 2 φύλα παραμένει αμφιλεγόμενη στη βιβλιογραφία. Κάποιοι μελέτες αναφέρουν μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στους άνδρες,<sup>4</sup> ενώ σε πιο πρόσφατες αναφορές η συχνότητα είναι όμοια στα 2 φύλα, είτε παρατηρείται μια ελαφρά υπεροχή στις γυναίκες.<sup>5,6</sup> Αυτό ενδέχεται να οφείλεται στην ολοένα αυξανόμενη επίπτωση του καπνίσματος στις γυναίκες τα τελευταία χρόνια.

Η ηλικία εμφάνισης της νόσου στους ασθενείς μας κυμαινόταν από 18-79 ετών (μέση ηλικία 35 ± 18,7 έτη). Η πνευμονική ιστοκύττωση προσβάλλει κατ' εξοχήν

νέους ενήλικες, με το μέγιστο της συχνότητάς της μεταξύ 20 και 40 ετών.<sup>2,5</sup> Η εμφάνιση όμως της νόσου σε μεγαλύτερες ηλικίες, αν και σπανιότερη, δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Οι σύγχρονες μέθοδοι διάγνωσης της νόσου (HRCT θώρακος, χαρακτηριστικά ανοσοϊστοχημικά ευρήματα στο BAL), όπως αναφέρονται παρακάτω, καθιστούν τη νόσο ανιχνεύσιμη ακόμα και σε προχωρημένη ηλικία, καθώς ενδεχομένως η διάγνωση είχε διαφύγει νωρίτερα. Ένας ασθενής της μελέτης μας διεγνώσθη σε ηλικία 79 ετών. Παρόμοια περιστατικά αναφέρονται σποραδικά στη βιβλιογραφία.<sup>7,8</sup>

Οι ασθενείς της μελέτης μας ήταν σχεδόν στο σύνολό τους καπνιστές. Οι 10 από τους 11 ασθενείς ήταν ενεργοί καπνιστές (από 3-100 pack years, μέση τιμή 33,2 pack years), ενώ σε έναν ασθενή η καπνιστική συνήθεια δεν αναφερόταν στο ιστορικό του. Η αιτιοπαθογενετική σχέση της νόσου με το κάπνισμα είναι καλά τεκμηριωμένη στη βιβλιογραφία.<sup>9,24-26</sup> Η πλειοψηφία των ασθενών με πνευμονική ιστοκύττωση (πάνω από 90%) έχουν ιστορικό καπνίσματος (πρώην ή ενεργοί καπνιστές). Πρόσθετη επιβεβαίωση προκύπτει από μια πρόσφατη μελέτη, στην οποία προκλήθηκε πειραματικά διάμεση κοκκιωματώδης φλεγμονή με ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά όμοια με εκείνα της πνευμονικής ιστοκύττωσης των ενηλίκων, σε ποντίκια που εκτέθηκαν σε καπνό τσιγάρου. Όταν διεκόπη η έκθεση στο κάπνισμα στα ποντίκια, η διήθηση του πνευμονικού παρεγχύματος από τα κύτταρα Langerhans επανήλθε στα επίπεδα που εμφανίζονταν και στην ομάδα ελέγχου.<sup>9</sup>

Αν και η πνευμονική ιστοκύττωση στους ενήλικες έχει άμεση σχέση με την έκθεση στον καπνό του τσιγάρου, δεν ισχύει το ίδιο για ασθενείς με εξωπνευμονικές μορφές της νόσου Langerhans (περίπου το 60% αναφέρεται ότι είναι καπνιστές). Επισημαίνεται στη βιβλιογραφία ότι η πνευμονική ιστοκύττωση αντιπροσωπεύει μια πολυκλωνική διαταραχή που προκαλείται από αντιγόνα που περιέχονται στον καπνό του τσιγάρου, σε αντίθεση με εξωπνευμονικές μορφές της νόσου, όπου παρατηρείται μονοκλωνική υπερπλασία των κυττάρων Langerhans, όπως συμβαίνει στα νεοπλάσματα.<sup>10</sup>

Τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών μας κατά τον χρόνο της διάγνωσης αναφέρονται στον Πίνακα 2. Ο βήχας και η δύσπνοια στην κόπωση αποτελούσαν τα συχνότερα συμπτώματα, σε ποσοστό 63,6% και 54,5% αντίστοιχα. Ακολουθούν ο πυρετός (27,3%), η καταβολή (18,2%) και η απώλεια σωματικού βάρους (9%). Στη

βιβλιογραφία αναφέρεται ότι τα 2/3 των ασθενών με πνευμονική ιστιοκύττωση εμφανίζονται με αναπνευστικά συμπτώματα, κυρίως ξηρό βήχα και δύσπνοια, τα οποία διαρκούν περισσότερο από 6 μήνες. Συστηματικά συμπτώματα όπως πυρετός, απώλεια βάρους, νυκτερινές εφιδρώσεις και ανορεξία αναφέρονται στο 1/3 των ασθενών με πνευμονική ιστιοκύττωση.<sup>1,5</sup> Σε 2 από τους ασθενείς μας ο αυτόματος πνευμοθώρακας (18,2%) ήταν το πρώτο σύμπτωμα της νόσου. Αυτόματος πνευμοθώρακας αναφέρεται διεθνώς σε ποσοστό 10%-20% των ασθενών με ηωσινόφιλο κοκκίωμα και οφείλεται σε ρήξη υποπλευρικής κυστικής αλλοίωσης.<sup>5-8</sup> Μια ασθενής ήταν εντελώς ασυμπτωματική και η διάγνωση της νόσου τέθηκε σε τυχαίο έλεγχο. Έως 25% των ασθενών με ηωσινόφιλο κοκκίωμα αναφέρεται στη βιβλιογραφία ότι είναι ασυμπτωματικοί κατά τον χρόνο της διάγνωσης.<sup>1,6</sup>

Εξωπνευμονική προσβολή εμφάνιζαν 3 ασθενείς μας. Ένας ασθενής εμφάνιζε οστεολυτικού τύπου αλλοιώσεις στα οστά του κρανίου, 1 ασθενής διόγκωση υπερκλειδίου και μασχαλιαίου λεμφαδένα, και, τέλος, μια νεαρή ασθενής 18 ετών εμφάνισε άποιο διαβήτη λόγω προσβολής της υπόφυσης από τη νόσο. Συμπτώματα και σημεία λόγω προσβολής άλλων εκτός του πνεύμονα οργάνων εμφανίζουν 5% - 15% των ασθενών με ηωσινόφιλο κοκκίωμα.<sup>1,2,6,7</sup> Η σημειολογία περιλαμβάνει οστικό άλγος λόγω οστεολυτικού τύπου βλαβών στα οστά (κυρίως του κρανίου και των πλευρών), πολυουρία και πολυδιψία λόγω άποιου διαβήτη, δερματικές βλάβες, λεμφαδενική προσβολή και ηπατοσπληνομεγαλία.

Η φυσική εξέταση του θώρακα είναι συνήθως φυσιολογική, εκτός από τις περιπτώσεις εμφάνισης αυτόματου πνευμοθώρακα, οστεολυτικού τύπου αλλοιώσεων στις πλευρές ή προχωρημένης νόσου, όπου μπορεί να διαπιστωθούν σημεία πνευμονικής καρδιάς. Η φυσική εξέταση των λοιπών συστημάτων είναι επίσης συνήθως φυσιολογική, εκτός από τις περιπτώσεις εξωθωρακικής προσβολής, όπως προαναφέρθηκε. Στους ασθενείς της μελέτης μας, παθολογικά ευρήματα στην κλινική εξέταση ανευρέθησαν σε 2 ασθενείς. Στον ένα διαπιστώθηκαν αδρόι τρίζοντες άμφω στην ακρόαση (ο λειτουργικός έλεγχος σε αυτό τον ασθενή ανέδειξε περιοριστικό πρότυπο με μειωμένη διαχυτική ικανότητα), ενώ στον δεύτερο ασθενή διαπιστώθηκε αμφοτερόπλευρη μείωση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος, που συνοδευόταν από αποφρακτικό πρότυπο με μειωμένη

διαχυτική ικανότητα στον λειτουργικό έλεγχο.

Τα ακτινολογικά ευρήματα στην απλή ακτινογραφία θώρακος εξαρτώνται από το στάδιο της νόσου. Συνήθως είναι αμφοτερόπλευρα και συμμετρικά, εντοπίζονται κυρίως στα άνω και μέσα πνευμονικά πεδία, ενώ οι πλευροδιαφραγματικές γωνίες συνήθως μένουν ανέπαφες.<sup>2,6,11,12</sup> Στην πρόσφατης έναρξης νόσο κυριαρχούν οι μικρο-οζιδιακές αλλοιώσεις στους άνω λοβούς (< 5mm), είτε συνηθέστερα οι δικτυοοζιδιακού τύπου σκιάσεις. Σε πιο προχωρημένη νόσο τα οζίδια απουσιάζουν και έχουν αντικατασταθεί από κυστικές αλλοιώσεις, με αποτέλεσμα την «ψευδοεμφυσηματική» εμφάνιση του πνεύμονα.<sup>6,11,12</sup> Μπορεί επίσης να ανανωρισθούν λυτικού τύπου βλάβες στις πλευρές. Οι πνευμονικοί όγκοι διατηρούνται φυσιολογικοί ή φαίνονται αυξημένοι στην απλή ακτινογραφία θώρακος, εύρημα που βοηθά στην διαφοροδιάγνωση της πνευμονικής ιστιοκύττωσης από άλλες διάμεσες πνευμονοπάθειες, στις οποίες συνήθως οι πνευμονικοί όγκοι μειώνονται (με εξαίρεση την λεμφαγγειολυτομμάτωση). Ασυνήθιστα ευρήματα της νόσου στην απλή ακτινογραφία είναι τα κυψελιδικά διηθήματα, η πυλαία λεμφαδενοπάθεια, και η υπεζωκοτική συλλογή, ενώ διόγκωση των πνευμονικών πυλών μπορεί να παρατηρηθεί στους ασθενείς με πνευμονική υπέρταση. Σπάνια (<10%) η ακτινογραφία θώρακος είναι φυσιολογική.<sup>13</sup> Από τους ασθενείς της μελέτης μας, ένας μόνο είχε φυσιολογική ακτινογραφία θώρακος (9%), ενώ από τους υπόλοιπους 10 ασθενείς, σε 5 αναγνωρίστηκε κατεχοχρήν δικτυο-οζιδιακό πρότυπο στους άνω λοβούς (Εικόνα 1), σε 2 μικρο-οζιδιακού τύπου σκιάσεις (μόλις υποσημεινόμενες στην απλή ακτινογραφία), σε έναν ασθενή κυστικές κυρίως βλάβες, ενώ σε 2 ασθενείς (συμπεριλαμβανομένου του 79χρονου ασθενούς), αλλοιώσεις τύπου μελικηρύθρας (honeycombing) ήταν ήδη ορατές στην απλή ακτινογραφία θώρακος.

Η υψηλής ευκρίνειας αξονική τομογραφία θώρακος (HRCT) είναι χρήσιμο και ευαίσθητο εργαλείο στη διάγνωση της πνευμονικής ιστιοκύττωσης.<sup>11,14,17</sup> Τα ευρήματα εξαρτώνται από το στάδιο της νόσου. Στο πρώιμο στάδιο αναγνωρίζονται μικρά οζίδια (1-5 mm διάμετρος) που χαρακτηριστικά κατανέμονται γύρω από τους μικρούς αεραγωγούς. Στη συνέχεια τα οζίδια κοιλοποιούνται σε άλλοτε άλλο βαθμό και σχηματίζονται κύστες που ποικίλλουν σε σχήμα, μέγεθος και πάχος τοιχώματος. Έτσι αναπτύσσεται το χαρακτηριστικό πρότυπο της νόσου, που περιλαμβάνει συνύπαρξη



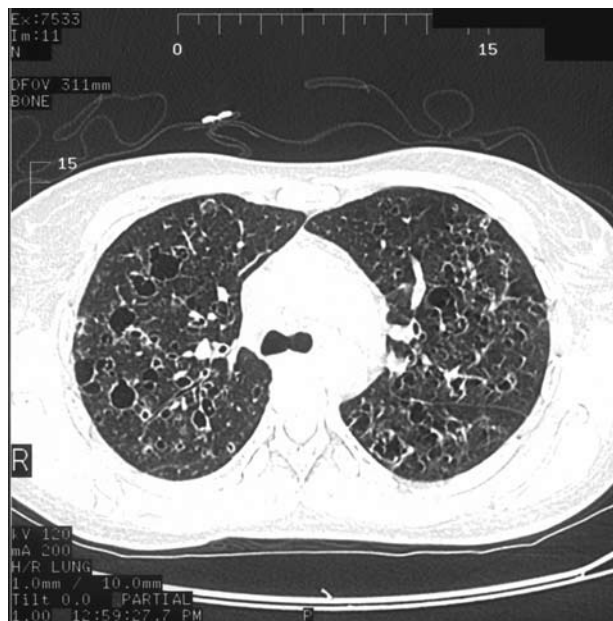
**ΕΙΚΟΝΑ 1.** Ηωσινόφιλο κοκκίωμα σε ασθενή 46 ετών καπνίστρια. Διαμέσου (δικτυωτού) τύπου σκιάσεις στα μέσα και άνω πνευμονικά πεδία.



**ΕΙΚΟΝΑ 2.** HRCT θώρακος σε ασθενή 19 ετών, καπνιστή, με ηωσινόφιλο κοκκίωμα. Συνύπαρξη κοιλοποιημένων οζιδίων και κύστεων στους άνω λοβούς.

περιβρογχιολικών οζιδίων και κυστικών σχηματισμών, που χαρακτηριστικά εντοπίζονται στα άνω και μέσα πνευμονικά πεδία.<sup>11,14,15,17</sup> Με την πρόοδο της νόσου τα οζίδια εξαφανίζονται (έχουν κοιλοποιηθεί και την θέση τους καταλαμβάνουν οι κύστες, στην αρχή με παχύ τοίχωμα και στη συνέχεια λεπτοτοιχωματικές). Στα τελικά στάδια της νόσου κυριαρχούν οι ινωτικού τύπου αλλοιώσεις με honeycombing και βρογχεκτασίες εξ'έλεως. Στους ασθενείς μας, όπως ήδη έχει αναφερθεί, το κυρίαρχο πρότυπο στην HRCT αποτελούσε η συνύπαρξη οζιδίων με ή χωρίς κοιλοποίηση και κύστεων με λεπτά ή παχιά τοιχώματα (Εικόνες 2 και 3), ενώ σε 2 ασθενείς υπήρχαν αλλοιώσεις εκσεσημασμένης καταστροφής του πνευμονικού παρεγχύματος.

Όταν τα ευρήματα της νόσου στη HRCT είναι τυπικά (συνύπαρξη κοιλοποιημένων οζιδίων με περιβρογχιολική κατανομή και κύστεων στα άνω και μέσα πνευμονικά πεδία), τίθεται η διάγνωση της νόσου χωρίς να απαιτείται βιοψία πνευμονικού παρεγχύματος.<sup>1,2,17</sup> Το τυπικό, ωστόσο, πρότυπο δεν απαντάται πάντα. Σπανιότερα ευρήματα στην αξονική τομογραφία θώρακος αποτελούν οι κυψελιδικές σκιάσεις τύπου θαμβής υάλου (δδ από πνευμονίτιδα εξ'υπερευαισθησίας, αποφρακτική βρογχιολίτιδα-οργανούμενη πνευμονία, χρόνια ηωσινοφιλική πνευμονία) και η μεσοθωρακική ή παρατραχειακή λεμφαδενοπάθεια (στο 1/3 των περιπτώσεων



**ΕΙΚΟΝΑ 3.** HRCT θώρακος σε 18χρονο καπνιστή με ηωσινόφιλο κοκκίωμα. Συνύπαρξη κοιλοποιημένων οζιδίων, λεπτοτοιχωματικών κύστεων και βρογχεκτασιών εξ'έλεως στους άνω λοβούς.

στην HRCT), που δημιουργεί διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα από την σαρκοείδωση.<sup>11,14</sup>

Τα ευρήματα στον λειτουργικό έλεγχο της αναπνοής

εξαρτώνται από τη διάρκεια της νόσου και τη φύση των παρεγχυματικών αλλοιώσεων. Μπορεί να παρατηρηθεί αποφρακτικό, περιοριστικό ή μικτό πρότυπο.<sup>1,4,5</sup> Συνήθως η ζωτική χωρητικότητα είναι μειωμένη (VC), ο υπολειπόμενος όγκος (RV) είναι φυσιολογικός ή αυξημένος, ενώ η ολική πνευμονική χωρητικότητα διατηρείται φυσιολογική, με αποτέλεσμα την αύξηση του λόγου RV/TLC.<sup>2,4,6,16</sup> Το συγκεκριμένο πρότυπο έχει συσχετισθεί με την παρουσία εκτεταμένων κυστικών ή εμφυσηματικού τύπου αλλοιώσεων στην απλή ακτινογραφία θώρακος.<sup>4,6</sup> Το πλέον χαρακτηριστικό και σταθερό, όμως, εύρημα της νόσου στον λειτουργικό έλεγχο είναι η μείωση της διαχυτικής ικανότητας, που παρατηρείται στο 70-100% των ασθενών.<sup>4-6,16</sup> Η μείωση της διαχυτικής ικανότητας έχει συσχετισθεί με τον βαθμό περιορισμού της αντοχής στην άσκηση.<sup>16</sup> Το αποφρακτικό πρότυπο μπορεί να οφείλεται, επίσης, στη συνύπαρξη αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, καθότι η πλειοψηφία των ασθενών είναι καπνιστές, είτε σε αποφρακτική βρογχιολίτιδα, ως αποτέλεσμα της περιβρογχολικής φλεγμονής και ίνωσης.<sup>1</sup> Στα πιο προχωρημένα στάδια της νόσου επικρατεί η περιοριστική συνδρομή λόγω της εκτεταμένης ίνωσης. Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός ότι σε μερικούς ασθενείς, παρά τις εκτεταμένες ακτινολογικές αλλοιώσεις, ο λειτουργικός έλεγχος ελάχιστα έχει επηρεασθεί.<sup>2,4,16</sup> Ποσοστό 10-15% έχει φυσιολογικό λειτουργικό έλεγχο παρά την παρουσία ακτινολογικών αλλοιώσεων.<sup>2</sup> Στους ασθενείς της μελέτης μας, όπως φαίνεται στον Πίνακα 4, αποφρακτικό πρότυπο και μειωμένη διαχυτική ικανότητα παρατηρήθηκε στην πλειοψηφία των ασθενών. Στους 3 ασθενείς, στους οποίους οι στατικοί και οι δυναμικοί όγκοι ήταν φυσιολογικοί κατά τον χρόνο της διάγνωσης, η διαχυτική ικανότητα ήταν μειωμένη.

Τα αέρια αίματος στην ηρεμία είναι συνήθως φυσιολογικά ή δείχνουν ήπια υποξαιμία, η οποία όμως επιδεινώνεται στην άσκηση.<sup>6,16</sup> Η PCO<sub>2</sub> συνήθως παραμένει φυσιολογική. Από τους ασθενείς μας, μόνο 2 εμφάνιζαν υποξαιμία στην ηρεμία, ενώ σε 3 ασθενείς με φυσιολογικά αέρια αίματος στην ηρεμία παρατηρήθηκε πτώση της PO<sub>2</sub> >4mmHg μετά κόπωση. Ένας ασθενής εμφάνιζε ήπια υποκαπνία στην ηρεμία (PCO<sub>2</sub> = 31,2 mmHg) με φυσιολογικό PO<sub>2</sub>, ενώ στους λοιπούς ασθενείς μας η PCO<sub>2</sub> κυμαίνονταν από 34-42 mmHg.

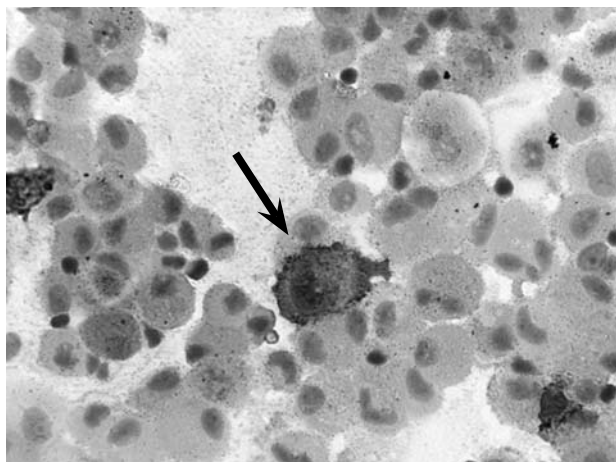
Παρότι στους ασθενείς της μελέτης μας δεν υπήρχαν δεδομένα σχετικά με την παρουσία και τη βαρύτητα της πνευμονικής υπέρτασης, σε συνδυασμό με τον λειτουργ-

γικό έλεγχο και τα αέρια αίματος, αξίζει να σημειωθεί ότι η πνευμονική υπέρταση αποτελεί συχνή επιπλοκή της νόσου σε προχωρημένο στάδιο και η βαρύτητά της είναι ανεξάρτητη από τον βαθμό επιδείνωσης των λειτουργικών δοκιμασιών και την σοβαρότητα της υποξαιμίας.<sup>42,43</sup> Ιστοπαθολογικά δεδομένα υποδεικνύουν διάχυτη προσβολή των πνευμονικών αγγείων (diffuse pulmonary vasculopathy), τόσο των αρτηριών όσο και των πνευμονικών φλεβών. Η αγγειακή προσβολή συνίσταται σε υπερτροφία του μέσου και ίνωση του έσω χιτώνα των αγγείων που οδηγεί σε διαφόρου βαθμού αγγειακή απόφραξη. Οι αλλοιώσεις στις πνευμονικές φλέβες μοιάζουν με την φλεβο-αποφρακτική νόσο, ενώ οι αλλοιώσεις στο αρτηριακό σκέλος είναι παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται στην ιδιοπαθή πνευμονική υπέρταση.<sup>42</sup> Η παθογένεια της αγγειακής αναδόμησης (remodeling) παραμένει υπό διερεύνηση, φαίνεται όμως ότι διάφοροι μεσολαβητές, όπως κυτταροκίνες και αυξητικοί παράγοντες, που παράγονται από το ιστοκυτταρικό κοκκίωμα, παίζουν ρόλο.<sup>42</sup> Η παρουσία πνευμονικής υπέρτασης, που συνήθως είναι πιο εκσεσημασμένη συγκριτικά με άλλα αποφρακτικά ή διάχυτα διάμεσα νοσήματα με ίδιας βαρύτητας λειτουργική επιδείνωση, εξηγεί το σοβαρό περιορισμό της αντοχής στην κόπωση και τη μεγάλη μείωση της DLCO που παρατηρείται σε μερικούς ασθενείς με πνευμονική ιστοκύττωση, παρά τη διατήρηση των πνευμονικών όγκων και ρών σε φυσιολογικά σχεδόν επίπεδα.<sup>42</sup> Ο 79χρονος ασθενής της μελέτης μας εντάσσεται μάλλον σε αυτό το πλαίσιο.

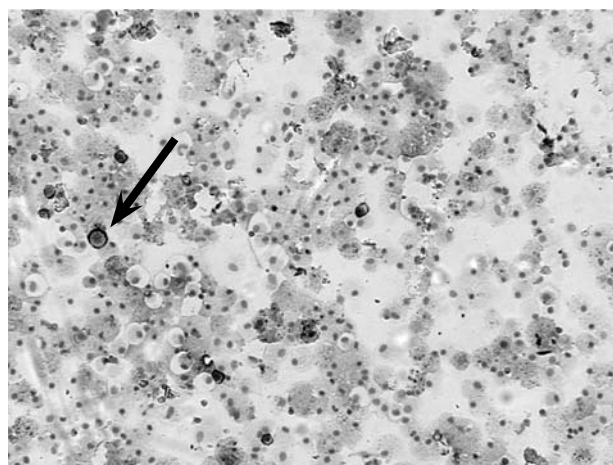
Η διάγνωση της νόσου τίθεται με την αναγνώριση των κυττάρων Langerhans στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL), ή σε βιοπτικό υλικό (διαβρογχική, θωρακοσκοπική ή ανοιχτή βιοψία πνεύμονος).<sup>1,2,17</sup> Τα κύτταρα Langerhans αναγνωρίζονται είτε από την παρουσία των σωματίων Birbeck, τα οποία είναι ενδοκυτταροπλασματικά οργανύλια που μορφολογικά μοιάζουν με «ρακέτες του τέννις» και είναι ορατά μόνο στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο,<sup>2</sup> είτε με την ανίχνευση με ειδικούς ανοσοϊστοχημικούς δείκτες της ενδοκυττάριας πρωτεΐνης S-100<sup>18,19,22</sup> και του επιφανειακού αντιγόνου CD1a.<sup>20-22</sup> Οι 2 τελευταίοι δείκτες έχουν καθιερωθεί τα τελευταία χρόνια ως πιο ειδικοί για τη διάγνωση της νόσου. Όταν το ποσοστό των CD1a θετικών κυττάρων στο BAL είναι >5% του συνολικού αριθμού των κυττάρων, η διάγνωση της πνευμονικής ιστοκύττωσης είναι πολύ πιθανή.<sup>20</sup> Ποσοστό μεταξύ 2-5% ανευρίσκεται σε

βαρείς καπνιστές, καθώς και σε άλλα διάμεσα νοσήματα. Αντίθετα, ποσοστό >5% θεωρείται λίαν διαγνωστικό της πνευμονικής ιστιοκύτωσης και δεν επηρεάζεται από την καπνιστική συνήθεια του ασθενούς. Όπως αναφέρεται στη βιβλιογραφία, σε ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένη πνευμονική ιστιοκύτωση, το BAL με την ανίχνευση των CD1a θετικών κυττάρων ήταν λίαν διαγνωστικό σε όλους τους ασθενείς.<sup>20,21,37</sup> Στους δικούς μας ασθενείς, το BAL ήταν διαγνωστικό σε 6 από τους 8 ασθενείς στους οποίους πραγματοποιήθηκε. Σε έναν ασθενή, όπως προαναφέρθηκε, έγινε BAL χωρίς όμως να αναζητηθούν οι ειδικοί δείκτες. Το ποσοστό των CD1a θετικών κυττάρων κυμαινόταν από 10-28% του συνολικού αριθμού των κυττάρων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (Εικόνα 4). Η ειδική πρωτεΐνη S-100 ανιχνεύθηκε στους 5/6 ασθενείς (Εικόνα 5). Όσον αφορά στην κυτταρομετρία στο BAL, ο ολικός αριθμός των ουδετεροφίλων, ηωσινοφίλων και λεμφοκυττάρων αναφέρεται ότι είναι συνήθως αυξημένος, όπως και το σχετικό ποσοστό των ουδετεροφίλων και των ηωσινοφίλων (όπως διαπιστώθηκε και στους ασθενείς της δικής μας μελέτης), χωρίς όμως αυτό να αποτελεί ειδικό εύρημα της νόσου.<sup>36</sup>

Η διαβρογχική βιοψία πνεύμονος έχει χαμηλή διαγνωστική αξία (10-40%) λόγω της μικρής ποσότητας ιστού που λαμβάνεται.<sup>5,23</sup> Διαβρογχική βιοψία πραγματοποιήθηκε σε 2 από τους δικούς μας ασθενείς και δεν ήταν διαγνωστική. Αντίθετα οι παραπάνω ασθενείς είχαν διαγνωστικό BAL. Το χρυσό στάνταρντ στη διάγνωση



**ΕΙΚΟΝΑ 4.** CD1a θετικά κύτταρα (κύτταρα Langerhans) με τη χαρακτηριστική «δαντελωτή» παρυφή (Ανοσοϊστοχημία × 40).



**ΕΙΚΟΝΑ 5.** Κύτταρα Langerhans S-100 θετικά (Ανοσοϊστοχημία × 10).

της νόσου είναι η βιοψία πνευμονικού παρεγχύματος (ανοιχτή ή θωρακοσκοπική), με την οποία λαμβάνεται επαρκής ποσότητα ιστού, που περιέχει όλη την ιστοπαθολογία της νόσου.<sup>5,23</sup> Αναφέρεται ότι μικρά κοκκίωμα τύπου Langerhans μπορούν να αναγνωρισθούν σε βιοπτικό υλικό ακόμα και στην προχωρημένη νόσο με εκτεταμένες κυστικές αλλοιώσεις, ενδεικτικό της συνεχιζόμενης δραστηριότητας της νόσου ακόμα και στα προχωρημένα στάδια.<sup>17</sup> Όπως φαίνεται στον Πίνακα 5, 4 ασθενείς μας διεγνώσθησαν με βιοψία πνευμονικού παρεγχύματος, είτε θωρακοσκοπική (3 ασθενείς) ή ανοιχτή (1 ασθενής).

Δεδομένα παρακολούθησης, τουλάχιστον για το πρώτο έτος μετά τη διάγνωση της νόσου, ήταν διαθέσιμα για 7 από τους 11 ασθενείς μας. Ένας ασθενής απεβίωσε λόγω σοβαρής αναπνευστικής ανεπάρκειας στα πλαίσια λοίμωξης αναπνευστικού, μια ασθενής που παρακολουθείται τακτικά από το 1993, οπότε και διαγνώσθηκε η νόσος, εμφανίζει σταθερότητα των ακτινολογικών ευρημάτων και του λειτουργικού ελέγχου παρότι πρόσφατα διέκοψε το κάπνισμα, μια άλλη ασθενής εμφάνισε θεαματική ακτινολογική βελτίωση 6 μήνες μετά τη διακοπή του καπνίσματος (ο λειτουργικός έλεγχος ήταν εξαρχής φυσιολογικός σε αυτή την ασθενή), ενώ για τους υπόλοιπους 4 ασθενείς, είναι γνωστό από τηλεφωνική επικοινωνία μαζί τους ότι διέκοψαν το κάπνισμα, είναι ασυμπτωματικοί από το αναπνευστικό και παρουσίασαν βελτίωση των απεικονιστικών ευρημάτων της νόσου, σύμφωνα με την γνώμη των θεραπόντων ιατρών τους. Λειτουργικός

έλεγχος δεν ήταν διαθέσιμος σε αυτούς τους ασθενείς. Εκτός από τη διακοπή του καπνίσματος, καμία άλλη θεραπευτική παρέμβαση δεν έγινε στους ασθενείς της μελέτης μας κατά τον χρόνο της διάγνωσης και της μετέπειτα παρακολούθησης, τουλάχιστον στους 7 προαναφερόμενους ασθενείς.

Το είδος και η αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών παρεμβάσεων είναι δύσκολο να καθορισθεί, εξαιτίας της σπανιότητας του νοσήματος, της ποικιλομορφίας στη φυσική του πορεία (όχι σπάνια αυτοϊάται είτε παραμένει σταθερό για πολλά χρόνια), αλλά και της έλλειψης ειδικών προγνωστικών παραγόντων που καθορίζουν την πορεία της νόσου στον κάθε ασθενή κατά τον χρόνο της διάγνωσης.

Ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας είναι η διακοπή του καπνίσματος, που ουσιαστικά αποτελεί και την μόνη παρέμβαση στην πλειοψηφία των ασθενών με πνευμονική ιστιοκύττωση.<sup>24,25</sup> Η διακοπή του καπνίσματος έχει φανεί ότι οδηγεί σε σταθεροποίηση των συμπτωμάτων στους περισσότερους ασθενείς, ενώ κάποιες μελέτες αναφέρουν βελτίωση των ακτινολογικών ευρημάτων και των λειτουργικών παραμέτρων στους ασθενείς που διέκοψαν το κάπνισμα.<sup>24-26</sup> Επιπρόσθετα η διακοπή του καπνίσματος είναι αναγκαία στην πρόληψη της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, του βρογχογενούς καρκίνου και των αναπνευστικών λοιμώξεων, που συχνά επιπλέκουν την πορεία νόσου των ασθενών με ηωσινόφιλο κοκκίωμα. Δεν υπάρχουν, ωστόσο, προοπτικές μελέτες που τεκμηριώνουν την επίδραση της διακοπής του καπνίσματος στην επιβίωση των ασθενών αυτών.<sup>1</sup>

Ο ρόλος των κορτικοειδών δεν έχει, επίσης, απολύτως διευκρινισθεί. Μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών αναφέρουν συμπτωματική ή και ακτινολογική βελτίωση ασθενών με πνευμονική ιστιοκύττωση, χωρίς όμως να διευκρινίζεται σαφώς πόσο συνέβαλλε η διακοπή του καπνίσματος ή και η πορεία της ίδιας της νόσου στο παραπάνω αποτέλεσμα.<sup>6,8</sup> Γενικά, τα κορτικοειδή συνιστώνται σε ασθενείς με προοδευτικά επιδεινούμενη νόσο ή συστηματικά συμπτώματα και οπωσδήποτε μετά την διακοπή του καπνίσματος από τον ασθενή.<sup>1</sup>

Χημειοθεραπευτικοί παράγοντες, όπως η βινπλαστίνη, η ετοποσίδη, η κυκλοφωσφαμίδη και η μεθοτρεξάτη, έχουν χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία της διάχυτης μορφής της νόσου σε παιδιά με πολύ περιορισμένη εμπειρία από την χρήση τους στους ενήλικες.<sup>4,27</sup> Δεν

υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση ότι οι συγκεκριμένοι παράγοντες είναι αποτελεσματικοί στην περιορισμένη στον πνεύμονα μορφή της νόσου του Langerhans.<sup>41</sup>

Η μεταμόσχευση πνεύμονα συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια εξαιτίας της νόσου, που δεν έχουν ανταποκριθεί στη διακοπή του καπνίσματος και στη χορήγηση κορτικοειδών ή/και ανοσοκατασταλτικών.<sup>28,29</sup> Πάντως, υποτροπή της νόσου στο μεταμοσχευμένο πνεύμονα έχει παρατηρηθεί σε σημαντικό ποσοστό ασθενών.<sup>30,31</sup>

Η πρόγνωση της νόσου ποικίλλει. Περίπου οι μισοί ασθενείς που προσβάλλονται από τη νόσο παραμένουν ασυμπτωματικοί ή με ελάχιστα κλινικά συμπτώματα, με συνοδό μερική ή πλήρη υποχώρηση των ακτινολογικών ευρημάτων.<sup>1,2,4</sup> Ένα ποσοστό 10-20% των ασθενών εμφανίζουν προοδευτικά επιδεινούμενη νόσο και οδηγούνται σε αναπνευστική ανεπάρκεια και πνευμονική καρδιά, ενώ οι λοιποί ασθενείς εμφανίζουν σταθερότητα των κλινικοεργαστηριακών ευρημάτων, αν και μπορεί να παρατηρηθεί αναζωπύρωση της νόσου μετά από πολλά χρόνια ύφεσης.<sup>2,32,33</sup> Παράγοντες που έχουν συσχετισθεί με κακή πρόγνωση είναι η εμφάνιση της νόσου σε πολύ νεαρή ηλικία, η επιμονή συστηματικών συμπτωμάτων, οι υποτροπιάζοντες πνευμοθώρακες, η παρουσία εξωθωρακικής νόσου (εκτός από τις οστικές αλλοιώσεις που δεν φαίνεται να σχετίζονται με την πρόγνωση), η παρουσία εκτεταμένων κυστικών αλλοιώσεων και μελικυρήθρας στην ακτινογραφία, η σημαντική μείωση της DLCO και του λόγου FEV1/FVC, όπως και η αύξηση του λόγου RV/TLC.<sup>4,7,8</sup>

Η νόσος έχει, επίσης, συσχετισθεί με αυξημένη επίπτωση κακοήθων νεοπλασμάτων, κυρίως λεμφώματος και βρογχογενούς πνευμονικού καρκίνου.<sup>34,35</sup> Ποσοστό 5-14% των ασθενών με πνευμονική ιστιοκύττωση θα εμφανίσουν βρογχογενή καρκίνο πνεύμονος.<sup>38-40</sup> Η συνεχιζόμενη έκθεση στον καπνό του τσιγάρου αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση αυτών των νεοπλασιών. Αντίθετα, περιστατικά PLCH έχουν αναφερθεί μετά από ακτινοθεραπεία ή/και χημειοθεραπεία κυρίως για νόσο του Hodgkin. Συνεπώς, οι ασθενείς με πνευμονική ιστιοκύττωση χρήζουν αυξημένης επίβλεψης για πιθανή συνύπαρξη νεοπλασιών.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε κείμενο στα αγγλικά).

# Αποφρακτική βρογχιολίτιδα με οργανούμενη πνευμονία μιμούμενη κεντρική μάζα πνεύμονα

Κων/νος Κότσιφας<sup>1</sup>,  
Γεώργιος Κανέλλης<sup>2</sup>,  
Μαρία Μαθιουδάκη<sup>2</sup>,  
Γεωργία Κάτσου<sup>3</sup>,  
Ίων Μπελένης<sup>4</sup>,  
Γεώργιος Τάτσης<sup>1</sup>

Γ. Νοσοκομείο «Ο Ευαγγελισμός»:

<sup>1</sup>Πνευμονολογικό Τμήμα,

<sup>2</sup>Τμήμα Παθολογικής Ανατομικής,

<sup>3</sup>Ακτινολογικό Τμήμα,

<sup>4</sup>Τμήμα Χειρουργικής Θώρακος και Αγγείων

### Λέξεις κλειδιά:

- αποφρακτική βρογχιολίτιδα
- οργανούμενη πνευμονία
- κρυπτογενής
- εστιακή
- μάζα πνεύμονα
- αποπύκνωση

### Αλληλογραφία:

Κων/νος Κότσιφας,

Πνευμονολογική κλινική νοσοκομείου «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙ-

ΣΜΟΣ», Υψηλάντου 45-47 Αθήνα,

Τηλέφωνο: 2107201631 – 6945390029,

fax: 2107232370,

e-mail: kotsifaskostas@yahoo.com.

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ.** Παρουσιάζουμε την περίπτωση ενός άνδρα 52 ετών, ενεργού καπνιστή, ο οποίος παρουσιάστηκε με επίταση χρόνιου βήχα και παθολογία της δεξιάς πύλης στην απλή ακτινογραφία θώρακα. Η αξονική τομογραφία απεικόνισε συμπαγή βλάβη στη δεξιά πύλη, πυκνότητας μαλακών μορίων. Η βρογχοσκόπηση ανέδειξε στένωση του έσω βασικού του δεξιού κάτω λοβαίου βρόγχου λόγω έξωθεν πίεσης. Η διάγνωση τέθηκε με τη χειρουργική εξαίρεση της βλάβης και την ιστολογική εξέταση, η οποία έδειξε τυπικές αλλοιώσεις *Αποφρακτικής Βρογχιολίτιδας με Οργανούμενη Πνευμονία (BOOP)*. Η BOOP, πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής, παρουσιάζεται περιστασιακά ως μονήρης μάζα, κατά κανόνα στην περιφέρεια του πνεύμονα, μιμούμενη κακοήγη βλάβη. Η κεντρική εντόπιση είναι σπανιότερη. Η διάγνωση τίθεται με ασφάλεια με ανοικτή βιοψία. Αυξημένη κλινική υποψία επιτρέπει, ωστόσο, σε επιλεγμένες περιπτώσεις, κλειστή βιοψία, αγωγή με στεροειδή και ακτινολογική παρακολούθηση της βλάβης. *Πνεύμων 2007, 20(1):83-86.*

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πάθηση που έλαβε από τον Epler τον δημοφιλή όρο BOOP (Bronchiolitis Obliterans with Organizing Pneumonia) χαρακτηρίζεται από την παρουσία αθροίσεων κοκκιώδους ιστού στις κυψελίδες, τους κυψελιδικούς πόρους, και σπανιότερα στα βρογχιόλια. Οι σχηματισμοί αυτοί απαρτίζονται από πολλαπλασιαζόμενους ινοβλάστες και μυοϊνοβλάστες σε χαλαρή συνδετική θεμέλια ουσία. Καθώς τα βρογχιόλια δεν συμμετέχουν συχνά και το κλινικό σύνδρομο εμφανίζεται μάλλον με περιοριστικού τύπου διαταραχή, ο όρος BOOP έχει αντικατασταθεί από τον ακριβέστερο όρο OP. Η κρυπτογενής μορφή (COP: Cryptogenic Organizing Pneumonia) αποτελεί υποκατηγορία των ιδιοπαθών διαμέσων πνευμονοπαθειών.<sup>1</sup>

Σε αντιδιαστολή, ο όρος αποφρακτική ή συσφιγκτική βρογχιολίτιδα (Obliterative or Constrictive Bronchiolitis) αναφέρεται σε μια διάφορη ως προς την ιστολογία, τα κλινικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά καθώς

και την πρόγνωση οντότητα.<sup>2</sup>

Η οργανούμενη πνευμονία μπορεί να παρουσιαστεί με πολλές διαφορετικές κλινικές και απεικονιστικές όψεις. Τα κυριότερα απεικονιστικά πρότυπα κατά σειρά συχνότητας είναι οι πολλαπλές κυψελιδικού τύπου πυκνώσεις (τυπική COP), η μονήρης σκίαση (εστιακή COP) και η μορφή με διηθήματα (infiltrative COP). Υπάρχουν ασφαλώς και άλλα σπανιότερα πρότυπα.<sup>1,3</sup> Το πρότυπο της εστιακής βλάβης έχει ιδιαίτερη σημασία καθώς μιμείται κακοήθεια.<sup>3-5</sup>

### ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Ανδρας 52 ετών προσήλθε για επίταση ήπιου χρόνιου παραγωγικού βήχα. Εργαζόταν ως δημόσιος υπάλληλος. Ήταν βαρύς ενεργός καπνιστής με 50 ργ. Δεν ανέφερε συστηματικά συμπτώματα ούτε κάποιο ιδιαίτερο ιατρικό ιστορικό. Ήταν σε πολύ καλή κλινική κατάσταση και δίχως ευρήματα από την κλινική εξέταση.

Από τον εργαστηριακό έλεγχο εμφάνιζε λευκοκυττάρωση (wbc 14.000 – 77% pmn, 12% lymφh, 1% eos) και αυξημένη CRP (25 mg/dl). Η ΤΚΕ ήταν 3 mm/h και το ινωδογόνο 808 mg/dl. Ο λοιπός έλεγχος ήταν φυσιολογικός. Οι καρκινικοί δείκτες ήταν αρνητικοί. Η δοκιμασία Mantoux ήταν 10 χιλιοστά.

Υπήρχε, εξάλλου, βαθμός υποξυγοναιμίας και υποκαπνίας, με αέρια αρτηριακού αίματος στον αέρα: pO<sub>2</sub> 65 mmHg, pCO<sub>2</sub> 32 mmHg, pH 7,41, HCO<sub>3</sub> 20 mEq/l.

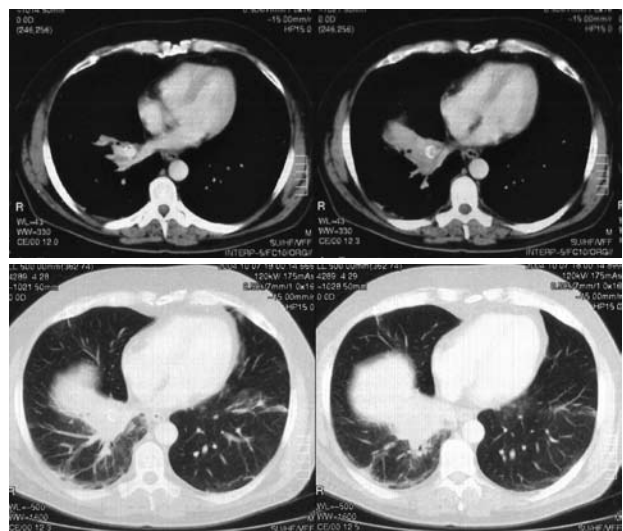
Η απλή σπιρομέτρηση ήταν φυσιολογική: FEV<sub>1</sub> 4,22 = 100% predicted, FVC 4,88 = 90% pred, FEV<sub>1</sub>/FVC 87%.

Η απλή ακτινογραφία θώρακος (Εικόνα 1) έδειξε παρεκτόπιση της δεξιάς πύλης προς τα κάτω και αυξημένη σκιερότητα του παρεγχύματος δεξιά παρακαρδιακά. Δεν υπήρχαν παλαιότερες ακτινογραφίες για σύγκριση.

Στην αξονική τομογραφία θώρακος (Εικόνα 2) εικονιζόταν συμπαγής αλλοίωση αρχόμενη μεταξύ δεξιού μέσου και δεξιού κάτω λοβαίων βρόγχων και σε επαφή με τη δεξιά κάτω πνευμονική φλέβα. Η βλάβη επεκτεινόταν προς τα κάτω προκαλώντας μεταποφρακτική ατελεκτασία. Στο άνω όριο της περιείχε μια σφαιρικού σχήματος αποτιτανωμένη βλάβη. Τέλος, παρατηρούνταν διάσπαρτα ήπια παρεγχυματικά και υπούπεζωκοτικά διηθήματα σε αμφοτέρους τους πνεύμονες.



**ΕΙΚΟΝΑ 1.** Οπισθοπρόσθια απλή ακτινογραφία θώρακος: Παρατηρείται κατάσπαση της δεξιάς πύλης και αυξημένη σκιερότητα μεταξύ του κατιόντος κλάδου της δεξιάς πνευμονικής αρτηρίας και της καρδιάς. Σε μια προσεκτικότερη παρατήρηση, μια ωοειδής σκίαση μόλις διακρίνεται επιπροβαλλόμενη στον κατιόντα κλάδο της δεξιάς πνευμονικής αρτηρίας. Τέλος, ένα υπούπεζωκοτικό διήθημα υποσημαίνεται στο δεξιό μέσο πνευμονικό πεδίο.



**ΕΙΚΟΝΑ 2.** Αξονική τομογραφία θώρακος: Τομές στο ύψος της δεξιάς κάτω πνευμονικής φλέβας. Στο παράθυρο του μεσοθωρακίου διακρίνεται η ύποπτη μάζα και η περιεχόμενη ωοειδής αποτιτανωμένη βλάβη. Στο παράθυρο του πνεύμονα είναι χαρακτηριστικές οι διάσπαρτες παρεγχυματικές καθώς και οι υπούπεζωκοτικές διηθήσεις.

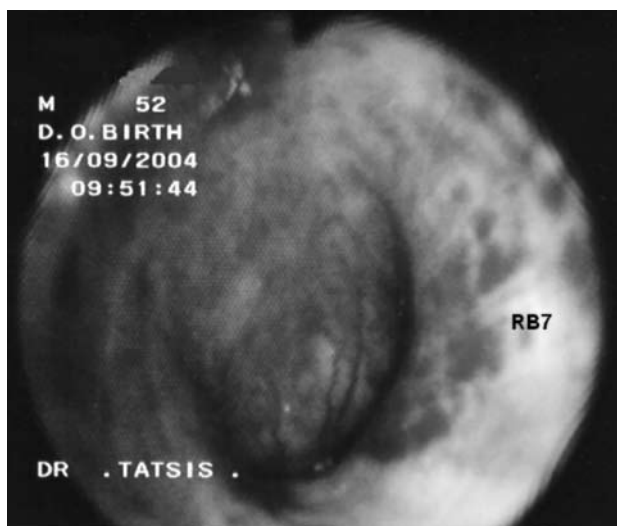


Η βρογχοσκόπηση (Εικόνα 3) ανέδειξε στένωση λόγω πίεσης εκ των έξω, στον έσω βασικό του δεξιού κάτω λοβαίου βρόγχου, με απόφραξη του αυλού του κατά 80%. Ο υπερκείμενος βλεννογόνος ήταν άθικτος, αλλά με πλούσια αγγείωση. Δεν έγινε βιοψία της βλάβης. Η κυτταρολογική εξέταση του βρογχικού εκπλύματος και της ψήκτρας ήταν αρνητική για κακοήγη κύτταρα.

Λόγω της υψηλής πιθανότητας κακοήθειας ο ασθενής οδηγήθηκε σε ανοικτή βιοψία. Με δεξιά πλάγια θωρακοτομή έγινε παρασκευή και εξαίρεση της βλάβης.

Η ιστολογική εξέταση ανέδειξε τυπικές αλλοιώσεις *οργανούμενης πνευμονίας* (Εικόνα 4), παρουσία στα αναπνευστικά βρογχιόλια και τους κυψελιδικούς πόρους εστιών ινοβλαστικού ιστού (ενδοαυλικόι πολυποειδείς σχηματισμοί), με τρίχρωμη Masson θετική, καθώς και ήπια πάχυνση των κυψελιδικών τοιχωμάτων με διατήρηση της αρχιτεκτονικής τους. Η αποπιτανωμένη βλάβη εμφάνιζε εναπόθεση κρυστάλλων χοληστερόλης. Δεν υπήρχαν ιστολογικά στοιχεία ενεργότητας ή ενδεικτικά της προέλευσης της τελευταίας.

Ο ασθενής είχε ομαλή μετεγχειρητική πορεία. Δεν έλαβε αγωγή με στεροειδή. Σε νέα αξονική τομογραφία, έξι μήνες αργότερα, τα δευτερεύοντα παρεγχυματικά διηθήματα είχαν υποχωρήσει. Ο ασθενής ένα χρόνο μετά την επέμβαση παραμένει σε άριστη γενική κα-



**ΕΙΚΟΝΑ 3.** Βρογχοσκοπική εικόνα: Στένωση κατά 80% περίπου του RB7 λόγω έξωθεν πίεσης. Ο βλεννογόνος προβάλλει ομαλός και έντονα αγγειοβριθής.



**ΕΙΚΟΝΑ 4.** Ιστολογική εικόνα: χαρακτηριστικά ευρήματα BOOP, με παρουσία στα αναπνευστικά βρογχιόλια και τους κυψελιδικούς πόρους ενδοαυλικών πολυποειδών σχηματισμών. Χρώση Αιματοξυλίνη-Ηωσίνη.

τάσταση, ενώ έχει διακόψει το κάπνισμα!

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το περιστατικό που παρουσιάζουμε συνδυάζει τα απεικονιστικά πρότυπα της μάζας, τα οποία και κατεύθυναν τη διαγνωστική μας προσέγγιση, και των πολλαπλών παρεγχυματικών διηθημάτων.

Η εστιακή οργανούμενη πνευμονία (focal OP) αποτελεί το 14% του συνόλου των περιπτώσεων, σε μια πρόσφατη ανασκόπηση της Mayo Clinic.<sup>4</sup> Εντοπίζεται συνήθως στην περιφέρεια του πνεύμονα ως υποστρόγγυλη βλάβη διαμέτρου 0,5-3,5 cm.<sup>6</sup> Έχουν μάλιστα περιγραφεί και απεικονιστικές υποκατηγορίες.<sup>7</sup>

Η κλινική της εικόνα είναι μη ειδική: μπορεί να είναι ασυμπτωματική, ή να εκδηλώνεται ως λοίμωξη, με πυρετό και παραγωγικό βήχα, ή ως κακοήθεια με καταβολή, σπάνια δε και αιμόπτυση.<sup>1</sup>

Η ιστολογική της εικόνα είναι ταυτόσημη με αυτήν της τυπικής OP. Μπορεί να είναι πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής.

Η εστιακή OP είναι πρακτικά αδύνατο να διακριθεί απεικονιστικά από κακοήθεις βλάβες: ειδικότερα στην αξονική τομογραφία μιμείται αδenoκαρκίνωμα και βρογχοκυψελιδικό καρκίνωμα πνεύμονα.<sup>6</sup>

Η κλειστή βιοψία της βλάβης, διαβρογχική ή διαθωρακική, δεν μπορεί να αποκλείσει την κακοήθεια, καθώς η OP απαντάται ως μια μη ειδική αντίδραση

στην περιφέρεια διαφόρων παθολογικών διεργασιών, όπως νεοπλάσματα, λοιμώδη κοκκιώματα, αγγειίτιδες, έμφρακτα, λοιμώξεις· επίσης, μπορεί να αποτελεί μια ελάσσονα ιστολογική συνιστώσα άλλων παθήσεων, όπως πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας, μη ειδική διάμεση πνευμονίτιδα (NSIP) και ιστοκυττάρωση εκ κυττάρων Langerhans.<sup>1</sup>

Γενικότερα, η διάγνωση της OP μπορεί να θεωρηθεί βέβαιη (definite) με ανοικτή βιοψία, προφανής (probable) με κλειστή βιοψία, και πιθανή (possible) δίχως βιοψία.<sup>1</sup>

Στις τυπικές περιπτώσεις, με περιφερικού τύπου πυκνώσεις, κλινική εικόνα πνευμονίας που δεν υποχωρεί με αντιβιοτικά, και συμβατό BAL, η διαβρογχική βιοψία μπορεί να θεωρηθεί επαρκής, ώστε να αποφευχθεί η ανοικτή βιοψία.<sup>8,9</sup> Είναι, ωστόσο, σαφές ότι βέβαιη διάγνωση απαιτεί χειρουργική βιοψία.

Στην περίπτωση της μονήρους βλάβης, ορισμένα απεικονιστικά ευρήματα μπορούν να θέσουν την υποψία της νόσου: υποϋπεζωκοτική ή βρογχοαγγειακή εντόπιση, σχήμα άλλο από στρογγυλό, παρουσία χαρακτηριστικών συνοδών βλαβών.<sup>3</sup> Σε ισχυρή κλινική υποψία ή/και σε άρνηση του ασθενούς για ανοικτή βιοψία μπορεί να γίνει κλειστή βιοψία, χορήγηση στεροειδών και παρακολούθηση.<sup>6</sup>

Η εξαίρεση της βλάβης δεν ακολουθείται από υποτροπές, ούτε υπάρχει ανάγκη χορήγησης στερο-

ειδών.<sup>3,4,6</sup>

Ένα σφαιρικό αποτιτανωμένο μόρφωμα συνηθέστερα αντιπροσωπεύει λεμφαδένα με παλαιά φυματιώδη προσβολή. Σπανιότερα αντιστοιχεί σε ιστοπλάσμωση, πυριτίαση, σαρκοείδωση, θεραπευθέν λέμφωμα, κ.ά.,<sup>10</sup> διαγνώσεις που ήταν ωστόσο μάλλον απίθανες στον ασθενή μας. Το πρότυπο αποτιτανώσης που παρατηρήθηκε δεν μπορούσε να αποκλείσει το ενδεχόμενο κακοήθειας, καθώς είναι δυνατό μια κακοήθης βλάβη καθώς αναπτύσσεται να εγκολπώσει μια δεύτερη καλοήγη αλλοίωση.<sup>10</sup>

Στο περιστατικό που περιγράφουμε μπορούμε να υποθέσουμε ότι η αποτιτανωμένη βλάβη αντιστοιχούσε σε παλαιότερη φυματιώδη προσβολή λεμφαδένα. Η σχέση του με την εμφάνιση οργανούμενης πνευμονίας είναι άγνωστη.

Εκ των υστέρων, εξάλλου, αναγνωρίζουμε τη σημασία των διάχυτων παρεγχυματικών και υποϋπεζωκοτικών διηθήσεων και της υποξυγοναιμίας, ευρημάτων συμβατών με την τελική διάγνωση.

Πιστεύουμε ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, ότι η ανοικτή βιοψία σε αυτόν τον νέο άνθρωπο ήταν η ασφαλέστερη οδός για τη διάγνωση και αντιμετώπιση.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε κείμενο στα αγγλικά).

# Περίπτωση βλεννοεπιδερμοειδούς καρκινώματος πνεύμονα: βρογχοσκοπικά ευρήματα αναλόγων περιστατικών την τελευταία δεκαετία, στη Βόρεια Ελλάδα

Κ. Κατσούλης<sup>1</sup>,  
Ι. Παπαρήστος<sup>2</sup>,  
Α. Ναλμπάντης<sup>1</sup>,  
Ε. Μολυβάς<sup>3</sup>,  
Σ. Μηλιάς<sup>3</sup>,  
Ν. Μανωλάκογλου<sup>4</sup>,  
Θ. Κοντακιώτης<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Πνευμονολογική κλινική 424 Γεν. Στρατ. Νοσ. Θεσ/νίκης,

<sup>2</sup> Θωρακοχειρουργική κλινική 424 Γεν Στρατ Νοσ. Θεσ/νίκης,

<sup>3</sup> Παθολογοανατομικό Εργαστήριο 424 Γεν Στρατ Νοσ. Θεσ/νίκης,

<sup>4</sup> Πνευμονολογική κλινική Α.Π.Θ.

### Λέξεις κλειδιά:

- βλεννοεπιδερμοειδές καρκίνωμα πνεύμονα
- όγκοι τύπου σιελογόνου αδένα

### Αλληλογραφία:

Κατσούλης Κ.  
Ηροδότη 38  
551 33 Καλαμαριά Θεσσαλονίκης  
Τηλ.: 2310 434605, 6944 670388  
e-mail: kfocus@panafonet.gr

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ.** Τα βλεννοεπιδερμοειδή καρκινώματα αποτελούν μία σπάνια ομάδα νεοπλασμάτων του πνεύμονα με ιδιαίτερα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά που τα κατατάσσει στην κατηγορία του τύπου των νεοπλασμάτων από σιελογόνους αδένες. Πρόκειται συνήθως για όγκους εντοπισμένους, χαμηλής κακοήθειας και με καλή πρόγνωση. Η θεραπεία εκλογής είναι η χειρουργική αφαίρεση, με την ακτινοθεραπεία να ακολουθεί ως επικουρική και κυρίως παρηγορητική θεραπεία. Παρουσιάζεται περίπτωση βλεννοεπιδερμοειδούς καρκινώματος σε νεαρό άνδρα και γίνεται μία βραχεία ανασκόπηση ανάλογων περιστατικών που διαγνώστηκαν στη Βόρεια Ελλάδα κατά τη τελευταία δεκαετία. *Πνεύμων 2006, 19(4):91-94.*

### ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Πρόκειται για άνδρα ηλικίας 40 ετών, ο οποίος παραπέμφθηκε στην κλινική μας από περιφερειακό Νοσοκομείο, για διερεύνηση στρογγύλου μορφώματος στην περιοχή του αριστερού στελεχιαίου βρόγχου.

Η παρούσα νόσος άρχιζε προ 5 μηνών περίπου, όταν ο ασθενής υποβλήθηκε σε υπολογιστική τομογραφία θώρακος για διερεύνηση μορφώματος στην αριστερή πνευμονική πύλη, που διαπιστώθηκε σε απλή ακτινογραφία θώρακος, η οποία έγινε στα πλαίσια διερεύνησης ετερόπλευρου συριγμού αριστερά. Ο ίδιος ο ασθενής αιτιάτο για «σφύριγμα» κατά την αναπνοή που εντόπιζε στο κατώτερο πλάγιο αριστερό θωρακικό τοίχωμα.

Από το ιστορικό προέκυψε ότι τα ενοχλήματα αυτά προϋπήρχαν από Ζετίας περίπτωση. Αρχικά είχαν υποχωρήσει με αντιβιοτική αγωγή, αλλά στη συνέχεια επανεμφανίσθηκαν. Η χορήγηση εισπνεομένων βρογχοδιασταλτικών δεν βελτίωσε τα συμπτώματα, οπότε ο ασθενής υποβλήθηκε σε περαιτέρω διερεύνηση με απεικονιστικές μεθόδους.

### Ατομικό ιστορικό

Πρώην καπνιστής (22 πακέτα/έτη) ο οποίος διέκοψε το κάπνισμα προ 9ετίας. Ελεύθερο λοιπό ιστορικό, χωρίς λήψη φαρμάκων.

### Κλινικά ευρήματα

Αρτιμελής ενήλικας, με καλή θρέψη και όψη. Κατά την ακρόαση πνευμόνων διαπιστώθηκε εισπνευστικός και εκπνευστικός συριγμός στο οπίσθιο θωρακικό τοίχωμα και ειδικά στο μέσο πνευμονικό πεδίο. Δεν διαπιστώθηκε ηπατο-σπληνομεγαλία, ούτε διόγκωση τραχηλικών, υπερκλειδίων ή μασχαλαίων λεμφαδένων.

### Εργαστηριακά ευρήματα

Ο αιματολογικός και εργαστηριακός έλεγχος ήταν φυσιολογικός, πλην της ταχύτητας καθιζήσεως ερυθρών που βρέθηκε ελαφρώς αυξημένη (40 χιλ. την 1<sup>η</sup> ώρα). Οι νεοπλασματικοί δείκτες ήταν εντός φυσιολογικών ορίων, όπως και τα αέρια αρτηριακού αίματος. Η σπιρομέτρηση ανέδειξε ήπια μικτού τύπου διαταραχή, καθ' υπεροχήν περιοριστική, με FVC: 4,10L (69% προβλ.), FEV1: 3,10L (68% προβλ.), FEV1/FVC: 75% και FEF25-75: 2,4 L (55% προβλ.).

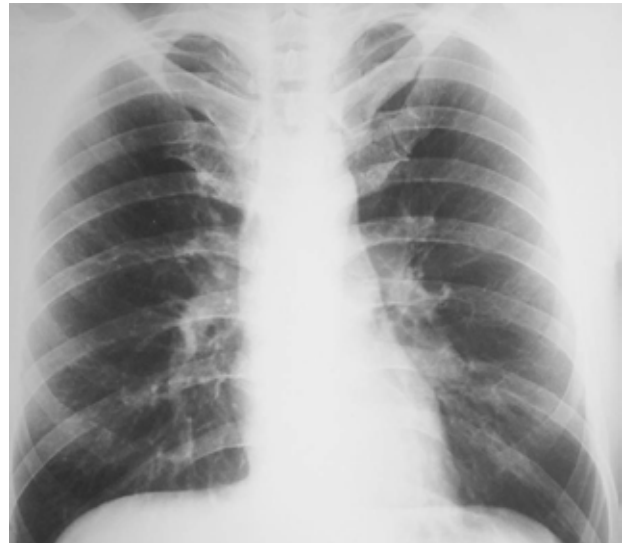
### Ακτινογραφία θώρακος

«Σκίαση με σαφή σχετικά όρια στην περιοχή κάτω από την αριστερή πνευμονική πύλη» (Εικόνα 1).

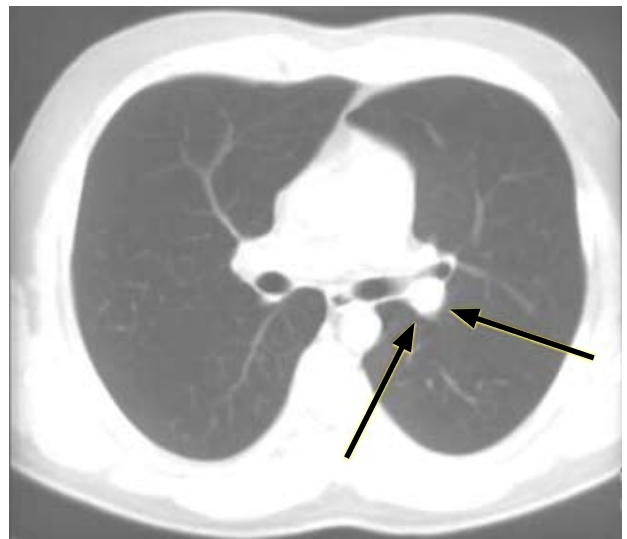
### Υπολογιστική τομογραφία θώρακος

«Στην αριστερή πύλη παρατηρείται εξεργασία που αποφράσσει τον κάτω λοβαίο βρόγχο και εμφανίζει ομαλά όρια. Ικανοποιητική η ακτινοδιαφάνεια των πνευμόνων. Απουσία διογκωμένων μεσαυλικών λεμφαδένων. Απουσία υπεζωκοτικής συλλογής» (Εικόνα 2). Σημειώνεται ότι ανάλογα ευρήματα παρατηρήθηκαν και σε CT θώρακος, στην οποία υποβλήθηκε ο ασθενής προ 2 ετίας, χωρίς όμως να αξιολογηθούν (Εικόνα 3).

Με βάση τα προηγούμενα στοιχεία ο ασθενής υποβλήθηκε σε ινοσκοπική βρογχοσκόπηση, στην οποία διαπιστώθηκε: «Ανθοκραμβοειδής λευκωπή μάζα που αποφράσσει πλήρως τον αριστερό κάτω λοβαίο βρόγχο. Ελήφθησαν πολλαπλές βιοψίες λαβίδος με έντονη αιμορραγική διάθεση που ελέγχθηκε ικανοποιητικά με εγχύσεις διαλύματος αδρεναλίνης». Η παθολογοανατομική εξέταση ανέδειξε: «Ανάπτυξη

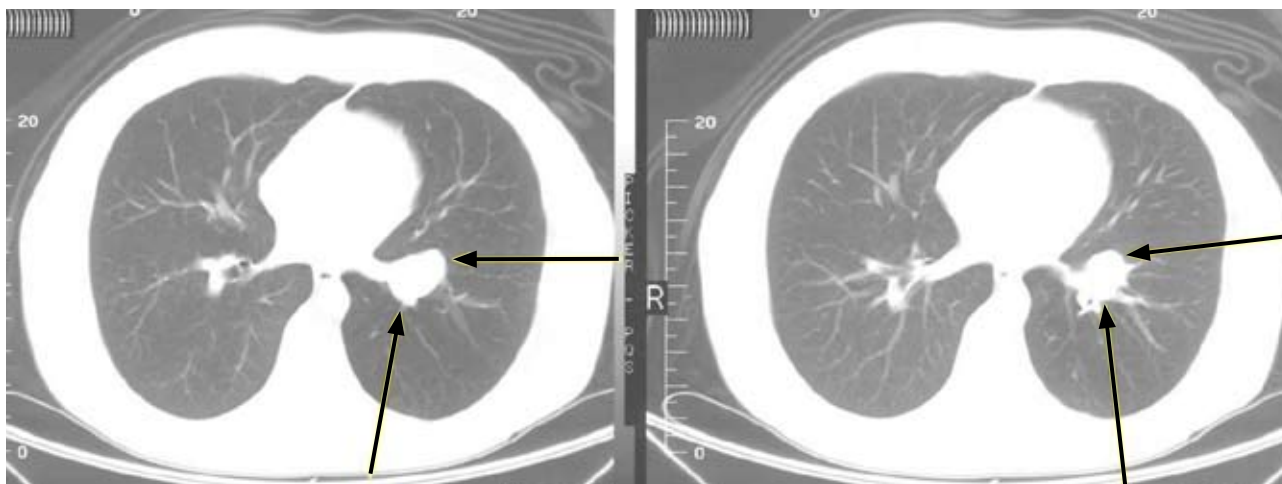


**ΕΙΚΟΝΑ 1.** Σκίαση με σαφή σχετικά όρια στην περιοχή κάτω από την αριστερή πνευμονική πύλη.



**ΕΙΚΟΝΑ 2.** Εξεργασία που αποφράσσει τον κάτω λοβαίο βρόγχο και εμφανίζει ομαλά όρια.

σε αναπνευστικού τύπου βλεννογόνο κακοήθους νεοπλασματος, με μορφολογικά ευρήματα συμβατά με τα παρατηρούμενα ως επι νεοπλασματος από σιελογόνου τύπου αδένια (salivary gland type). Τα μορφολογικά ευρήματα μεταξύ των δύο τύπων υποποικιλιών είναι περισσότερο ενδεικτικά για βλεννοεπιθηλιακό Ca και λιγότερο για αδενοκυστικού τύπου Ca». Ακολούθησε έλεγχος με CT εγκεφάλου, ανω-κάτω κοιλίας και



**ΕΙΚΟΝΑ 3.** Εξεργασία με ομαλά όρια που εντοπίζεται στον κάτω λοβαίο βρόγχο.

σπινθηρογράφημα οστών, που ήταν αρνητικός για δευτεροπαθείς εστίες.

Με βάση το πόρισμα της παθολογοανατομικής εξέτασης και την αρνητική σταδιοποίηση, ο ασθενής διακομίσθηκε στη Θωρακοχειρουργική κλινική του Νοσοκομείου μας, όπου και υποβλήθηκε σε επιτυχή κάτω λοβεκτομή. Στην περιοχή του κολοβώματος εφαρμόστηκαν και τρία ακτινοσκοπικά clips για ενδεχόμενη μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία. Η παθολογοανατομική εξέταση του χειρουργικού παρασκευάσματος ανέδειξε: «Μέσου μεγέθους πλακώδους τύπου κύτταρα με ηωσινοφιλο κυτταρόπλασμα, κύτταρα βλεννοπαραγωγά και κύτταρα ενδιάμεσου τύπου, τα οποία διατάσσονται κυρίως σε νησίδες και αρκετά συχνά σε σωληνοειδείς ή ηθμοειδείς σχηματισμούς» επιβεβαιώνοντας την αρχική διάγνωση.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα πρωτοπαθή βλεννοεπιδερμοειδή καρκινώματα συνιστούν μία ιδιαίτερη και σπάνια κατηγορία νεοπλασμάτων. Αν και η παρουσία τους έχει επαρκώς τεκμηριωθεί στη βιβλιογραφία, αυτή έχει γίνει κυρίως μέσω αναφορών που συνιστούν ενδιαφέρουσες περιπτώσεις. Τα τελευταία κυρίως χρόνια, μετά από συγκέντρωση σχετικής εμπειρίας, έγινε εφικτό να προσδιορισθεί η επίπτωση, η κλινική συμπεριφορά, η θεραπεία και το εύρος των ιστοπαθολογικών ευρημάτων.<sup>1,2</sup> Η σπανιότητά τους φαίνεται και από το γεγονός ότι αντιπροσωπεύουν μόνο το 0,1 έως 0,2% όλων των

πνευμονικών όγκων και το 1% έως 5% των βρογχικών αδενωμάτων.<sup>3,4</sup>

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας ορίζει το βλεννοεπιδερμοειδές καρκίνωμα ως έναν όγκο που χαρακτηρίζεται από ένα μείγμα βλεννοεκκριτικών κυττάρων, πλακωδών κυττάρων και κυττάρων ενδιάμεσου τύπου.<sup>5</sup> Η μορφολογία τους προσομοιάζει με αυτή των όγκων των σιελογόνων αδένων (salivary gland tumors), οι οποίοι ταξινομούνται σε δύο κατηγορίες: καλοήθεις όγκοι και καρκινώματα, με τα βλεννοεπιδερμοειδή να ανήκουν στη δεύτερη κατηγορία.<sup>6</sup>

Η ηλικία των ασθενών κυμαίνεται από 4 έως 78 έτη, αλλά σχεδόν οι μισοί είναι κάτω των 30 ετών.<sup>3,7</sup> Η κλινική εικόνα σχετίζεται συνήθως με ερεθισμό ή απόφραξη των αεραγωγών, όπως βήχα, συριγμό, δύσπνοια, αιμόπτυση και περιστασιακά πυρετό ή απώλεια βάρους. Ωστόσο ποσοστό έως και 28% των ασθενών μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί.<sup>8</sup> Η ακτινογραφία θώρακος συνήθως δείχνει οζώδη σκίαση, πνευμονικές διηθήσεις, μεταποφρακτική πνευμονία ή ατελεκτασία, αλλά μπορεί να είναι και φυσιολογική.<sup>9</sup> Στην CT θώρακος οι όγκοι μπορεί να έχουν ομαλά ή λοβωτά όρια και διάμετρο που κυμαίνεται από 9 χιλιοστά έως 6 εκατοστά.<sup>3,7,9</sup>

Μακροσκοπικά, πρόκειται συνήθως για πολυποειδείς όγκους με χρώμα γκρίζο, ανοιχτό καφέ ή ροζ και με ενδοβρογχική εντόπιση. Χαρακτηριστικό των όγκων αυτών είναι η επέκτασή τους στις διακλαδώσεις των γειτονικών αεραγωγών.<sup>9</sup> Συνήθως εντοπίζονται στους στελεχειαίους ή λοβαίους βρόγχους, περιστασιακά στους τμηματικούς και σπανίως στην περιφέρεια του

πνεύμονα.<sup>10-13</sup>

Την τελευταία δεκαετία, και σύμφωνα με τα αρχεία του Βρογχοσκοπικού τμήματος του Νοσοκομείου «Παπανικολάου» της Θεσσαλονίκης, έχουν εντοπισθεί μόνο 6 ανάλογα περιστατικά στη Βόρειο Ελλάδα. Από αυτά, τα 4 αφορούσαν σε άνδρες και τα υπόλοιπα 2 σε γυναίκες, με εύρος ηλικιών από 57 έως 76 έτη. Η συχνότερη εντόπιση ήταν στους κάτω λοβαίους βρόγχους, ενώ 2 εντοπίζονταν στον δεξιό άνω λοβαίο και μόνο 1 στον μέσο λοβαίο βρόγχο.

Οι χαμηλής κακοήθειας όγκοι είναι σχεδόν πάντα εντοπισμένοι στους αεραγωγούς, αλλά οι υψηλής κακοήθειας συχνά επεκτείνονται και στους γειτονικούς ιστούς. Επίσης, οι χαμηλής κακοήθειας έχουν συνήθως πολυποειδή εμφάνιση και εμφανίζουν μικρή μιτωτική δραστηριότητα, πυρηνικό πολυμορφισμό ή κυτταρική νέκρωση. Το 75 με 80% των βλεννοεπιδερμοειδών καρκινωμάτων χαρακτηρίζονται ιστολογικά ως χαμηλής κακοήθειας.<sup>3,7</sup>

Στο περιστατικό που παρουσιάζουμε ο ασθενής ήταν 40 ετών, πρώην καπνιστής και χωρίς ιδιαίτερη συμπτωματολογία. Το μόνο παθολογικό εύρημα ήταν τα ετερόπλευρα ακροαστικά ευρήματα και στην συνέχεια η οζώδης σκίαση στην ακτινογραφία θώρακος. Ο όγκος, τόσο βρογχοσκοπικά όσο και μακροσκοπικά στο χειρουργικό παρασκεύασμα, είχε πολυποειδή και ροδόχροη εμφάνιση με εντόπιση σε λοβαίο βρόγχο. Η μη σημαντική μεταβολή του μεγέθους του όγκου σε διάστημα δυο περίπου ετών, όπως και η μη εμφάνιση επιπλοκών (μεταποφρακτική πνευμονία ή ατελεκτασία) συνηγορούν υπέρ της χαμηλής κακοήθειας, γεγονός που επιβεβαιώθηκε και με την παθολογοανατομική εξέταση του χειρουργικού παρασκευάσματος. Η διάγνωση έγινε

μετά από λήψη βιοψιών μέσω βρογχοσκοπίου, που θεωρείται επαρκής μέθοδος για ανάλογες περιπτώσεις και χωρίς ιδιαίτερο κίνδυνο σημαντικής αιμορραγίας,<sup>12</sup> αν και στο δικό μας περιστατικό χρειάστηκε να γίνει χρήση διαλύματος αδρεναλίνης.

Η διαφορική διάγνωση θα πρέπει να γίνει μεταξύ άλλων πρωτοπαθών νεοπλασμάτων του πνεύμονα. Τα χαμηλής κακοήθειας βλεννοεπιδερμοειδή πρέπει να διαχωρισθούν από το βρογχικό βλεννώδες αδένωμα, ενώ τα υψηλής κακοήθειας συχνά συγχέονται με το αδενοπλάκωδες καρκίνωμα.<sup>14</sup>

Τα χαμηλής κακοήθειας είναι συνήθως εντοπισμένα, με ένα μικρό ποσοστό περίπου 2% να μεθίστανται στους επιχώριους λεμφαδένες.<sup>7</sup> Μεταστάσεις σε άλλα όργανα είναι σπάνιες και μόνον μεμονωμένες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί, με μεταστάσεις στο δέρμα,<sup>15</sup> στον εγκέφαλο<sup>16</sup> και στο πλευριτικό υγρό.<sup>17</sup> Σχεδόν όλα τα βλεννοεπιδερμοειδή καρκινώματα σε παιδιά ή νεαρούς ενήλικες είναι χαμηλής κακοήθειας.<sup>18</sup>

Η θεραπεία εκλογής είναι η χειρουργική αφαίρεση, με πολύ καλή πρόγνωση, που φθάνει στο 67% για 10ετή επιβίωση και για όγκους με κεντρική εντόπιση.<sup>19</sup> Αντιθέτως, σε όγκους με περιφερική εντόπιση, η 4ετής επιβίωση μειώνεται στο 20%, όπως συμβαίνει και για τις περιπτώσεις υψηλής κακοήθειας.<sup>20</sup> Ο ρόλος της ακτινοθεραπείας είναι επικουρικός και περιορίζεται σε περιπτώσεις μη πλήρους εκτομής του όγκου ή επανεμφάνισης μετά από εκτομή, καθώς και σε περιπτώσεις μεταστατικής νόσου.<sup>14</sup>

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε κείμενο στα αγγλικά).